

Aus der Abteilung für Allgemeinmedizin

Geschäftsführende Direktorin: Prof. Dr. med. Erika Baum

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

Klinischer Einsatz von Erwartungen, Einstellungen und Vorerfahrung

Eine klinisch-experimentelle Untersuchung des Einflusses von Erwartungen, Einstellungen und Vorerfahrungen auf die Wirksamkeit eines biologischen Heilmittels zur Stressminderung in offenem versus doppel-blindem Studiendesign

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
bzw. Zahnmedizin, Humanbiologie oder Naturwissenschaften, Medizinwissenschaften
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Jan Granseyer
Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
25.07.2016

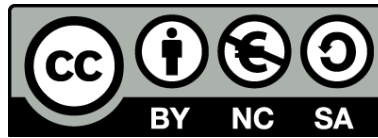
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Frau Prof. Dr. Annette Becker und Herr Prof. Dr. Winfried Rief

1. Korreferent: Prof. Dr. Ina Kopp

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Gewidmet meinem geliebten Sohn, der mich mein ganzes
Studium schon begleitet hat,

Rasul Granseyer Tascón

Zusammenfassung

Der klinische Behandlungsalltag wird von unterschiedlichen Einflussfaktoren bestimmt. Nach aktuellem Stand der Forschung können viele dieser Einflussfaktoren als sogenannte Placebo-Effekte die Behandlungswirksamkeit der gewählten Therapie beeinflussen. Zentrale Wirkmechanismen der Placebo-Reaktion sind Erwartung, Konditionierung und die TherapeutIn-PatientIn-Beziehung. Stress ist in der industriellen Gesellschaft ein häufig vorkommendes Phänomen, das psychische und physische Reaktionen auslösen kann, sowie zu gesundheitlichen Schäden in breiten Teilen der Bevölkerung beiträgt. In wie weit Placebo-Reaktionen oder zu Grunde liegende Mechanismen akute Stressreaktionen beeinflussen und somit einen Beitrag zur Therapie stress-assoziiierter Erkrankungen leisten können, ist bisher nur sehr wenig erforscht. Auch nur wenig wurde der Einfluss von Einstellungen und Vorerfahrungen zur gewählten Therapie auf deren Behandlungswirksamkeit in der aktuellen Placebo-Forschung beleuchtet, in Bezug zu akutem Stress findet sich bisher nahezu kein Beitrag in der Literatur. In der vorliegenden Arbeit wurde überprüft, ob das sichere Wissen ein Medikament einzunehmen eine erwartungsinduzierte Placebo-Reaktion auslösen kann und folglich die Behandlungswirksamkeit der therapeutischen Intervention zu modulieren vermag. Die zu analysierenden Daten wurden im Rahmen einer experimentellen, klinischen Studie im von Rief und Doering vorgestellten EXOT-Design, zur Überprüfung der Wirksamkeit von Neurexan® auf akutes Stresserleben erhoben.

Weiterhin wurden der Einfluss und die prädiktive Kapazität von Einstellungen und Vorerfahrungen, als Prädiktoren einer Placebo-Reaktion, auf das akute Stresserleben betrachtet.

Die Studie wurde an zwei Studienzentren mit insgesamt 131 gesunden ProbandInnen, die in vier Studienarme verteilt waren, durchgeführt. Eine zweiarmlige doppelblinde Teilstudie verglich im Stile einer konventionellen randomisierten klinischen Studie (RCT) das Prüfmedikament Neurexan® mit einer Placebo-Tablette. Zusätzlich wurde eine offene zweiarmlige Teilstudie, mit wahrheitsgemäßer Aufklärung über die sichere Einnahme der Studienmedikation, sowie sicheres Wissen keine Medikation einzunehmen, in die Gesamtstudie integriert. Durch die offene Teilstudie konnte zum einen eine praxisnahe Alltagssituation geschaffen und zum anderen die Analyse erwartungsoptimierter Placebo-Reaktionen ermöglicht werden.

Die betrachtete akute Stressreaktion wurde mittels dem Trier Social Stress Test (TSST) ausgelöst. Zur Erfassung der psychischen Stressreaktion wurden Anspannung,

Nervosität und Ängstlichkeit erhoben. Physiologische Stressreaktionen wurden mittels Herzfrequenz und Blutdruck operationalisiert. Die erwartete Placebo-Reaktion bzw. die Modulation der Behandlungswirksamkeit wurde anhand der Veränderung der psychischen und physiologischen Stressparameter zwischen zwei Zeitpunkten, prä und post Stressinduktion, untersucht. Einstellungen und Vorerfahrungen der ProbandInnen wurden im „Medical Assessment“ zu Beginn des Untersuchungstags erhoben.

In der statistischen Analyse konnte gezeigt werden, dass die gewählte Methode psychische und physische Stressreaktionen auslösen konnte. Eine stressvermindernde, erwartungsinduzierte Placebo-Reaktion konnte hingegen nicht nachgewiesen werden. Deskriptiv konnte zwar eine geringfügig verbesserte Behandlungswirksamkeit im offenen Verum-Studienarm gezeigt werden. Da diese jedoch weder statistisch relevant, noch gegen verzerrungsbedingte Antworttendenzen abzugrenzen war, konnte keine wahre Placebo-Reaktion angenommen werden. Weiterhin konnten durch die als mögliche Prädiktoren einer Placebo-Reaktion bzw. der Behandlungswirksamkeit ausgewählten Einstellungen und Vorerfahrungen keine Vorhersage zur Veränderung des Stresserlebens getroffen werden. Der in der Literatur beschriebene Einfluss von Einstellungen und Vorerfahrungen auf die Placebo-Reaktion konnte nicht repliziert werden. Nach Auffassung des Autors sind für die hypothesenwidrigen und literatur-non-konformen Ergebnisse maßgeblich zum einen die gering ausgeprägte Wirksamkeitserwartung gegenüber dem Prüfmedikament Neurexan® und zum anderen die für diese Analyse zu klein ausfallende Stichprobengröße anzuführen. Weiterhin wird durch vorhandene statistische Verzerrungen und kleinere methodische Mängel die Ergebnisinterpretation erschwert.

Nebenhypothetisch konnte Geschlecht literatur-konform als einflussreicher Faktor auf das akute Stresserleben bestätigt werden. Das Merkmal weibliches Geschlecht geht mit verstärkter akuter psychischer Stressreaktion einher und ist sogar als Prädiktor in der Lage, statistisch signifikant vermehrtes Stresserleben nach akuter Stressinduktion vorherzusagen.

Auch wenn die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Resultate der aktuellen Placebo-Forschung nicht bestätigen können, so wird in der Diskussion angeführt, dass die Ablehnung von stressmindernden, erwartungsinduzierten Placebo-Reaktionen auf Grund einiger, die Arbeit betreffenden Einschränkungen, nicht angemessen erscheint. Die weitere Erforschung bleibt abzuwarten. Wünschenswert wäre auch die weitere Erforschung der klinisch relevanten Einflussfaktoren Einstellung und Vorerfahrungen zu

Therapieregimen, da trotz gegenteiliger Ergebnisse der vorliegenden Arbeit frühere Forschungsarbeiten einen Einfluss auf die Behandlungswirksamkeit nahelegen.

Abstract

The daily clinical routine is determined by different influencing factors. According to current research it is known that many of these influencing factors, so-called placebo effects, influence the efficacy of treatment of the chosen therapy. Central functional elements of the placebo-reaction are expectation, conditioning and the therapist-patient-relation. In our industrial society stress is a common phenomenon, which can evoke physical and mental reactions as well as triggering/causing disease widely among the population. Up to the present day there has been very little research into how far placebo reactions or their underlying mechanisms influence acute stress reactions and if they therefore can contribute to the therapy of stress associated illnesses.

There is also little knowledge about how attitude and personal past experience may influence the effectiveness of the elected treatment in current research and in particular dealing with acute stress almost no article can be found in scientific literature. This study reviews if the conscious knowledge of taking a drug can produce a placebo reaction induced by the related expectation and can accordingly modify the effectiveness of the therapeutic intervention. The data which have been analyzed in the present paper were collected in the framework of an experimental, clinical study to review the effectiveness of Neurexan® on acute stress, which was performed in the EXOT design, presented by Doering and Rief .

Furthermore the influence and predicative capacity of attitudes and personal experience as predictors of placebo reactions on acute psychological stress were examined. The trial was performed at two study centers with 131 healthy probands, divided into four study arms. In a two armed double-blind sub-study the test medicament Neurexan® was compared with a placebo pill in the style of a conventional randomized clinical trial (RCT). In addition an open two armed sub-study, in which probands were truthfully informed whether they receive the test medicament or participate without the intake of any pill, was integrated to the main trial. By using the open sub-study a day-to-day practice-orientated situation could be created on the one hand and on the other hand the analysis of an expectation-optimized placebo reaction was possible.

The analyzed acute stress reaction was triggered via the Trier Social Stress Test (TSST). To record the mental stress reaction tension, nervousness and anxiety were quantified. The physiological stress reaction was made measurable by recording heart frequency and blood pressure. The expected placebo reaction or rather the modulation of the effectivity of treatment was analyzed by means of the change in mental and physical stress parameters before and after stress induction. Attitudes and past experiences of the

probands were ascertained in the medical assessment at the beginning of the examination day. In the statistical analysis it could be demonstrated that the chosen method was able to instigate mental and physical stress reactions. However, a stress reducing, expectancy induced placebo reaction couldn't been shown. A slightly improved treatment effectivity in the open verum sub-study arm was shown though. As this was neither statistically relevant, nor could possibly distorted response tendencies of the probands be differentiated, a true placebo reaction couldn't be assumed. Furthermore no variance in stress reactions could be foreseen from personal attitudes and past experience as potential predictors of the placebo reaction and/or efficacy of the treatment. The influence of attitudes and past experience on the placebo reaction which is mentioned in current scientific literature couldn't be demonstrated. According to the author the mildly pronounced expectancy of effectivity to the test medicament Neurexan® on the one hand and the small size of the sample for this analysis on the other hand were responsible for the results which were found contrary to expectation and non-conform with the scientific literature. The interpretation of the results also has been complicated because of mild statistical distortion and small methodological shortcomings. As assumed, sex was found as an influential factor on the acute mental stress reaction, conform to current literature. The female sex is associated with increased acute mental stress reaction and is even able to predict the statistically significant augmented mental stress reactions after acute stress induction. Even though the results of the present paper can't confirm the findings of the current placebo research, it is discussed that rejecting the stress reducing, expectancy induced placebo reaction doesn't seem to be appropriate due to some limitations mentioned in this paper. Further research has to be awaited. Moreover further research into the clinically relevant influencing factors on attitude towards and experience with treatment regimes would be welcomed, as although contrary results have been found in this paper, earlier research suggests an influence on the treatment effectivity.

Inhaltsverzeichnis

1 Theorie.....	11
1.1 Einleitung und Geschichte des Placebo.....	11
1.2 Definitionen.....	15
1.3 Wirkmechanismen.....	18
1.3.1 Lernen/Konditionierung.....	19
1.3.2 Erwartung.....	21
1.3.3 TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung.....	23
1.4 Die Neurobiologie der Placebo-Reaktion.....	26
1.5 Einflussfaktoren der Placebo-Reaktion oder Placebo-Responder.....	30
1.5.1 Einstellungen.....	31
1.5.2 Vorerfahrungen.....	33
1.5.3 Zusammenfassung Placebo-Einflussfaktoren.....	35
1.6 Klinische Relevanz des Placebo-Effekts.....	36
1.6.1 Placebo-Reaktion und klinische Forschung.....	36
1.6.2 Placebo-Reaktion und klinische Praxis.....	38
1.7 Stress.....	43
1.7.1 Definition.....	43
1.7.2 Psychische und physische Effekte von Stressreaktionen.....	45
1.7.3 Placebo-Reaktionen und Stress.....	51
1.8 Zusammenfassung der Theorie.....	53
2 Fragestellungen und abgeleitete Hypothesen.....	56
2.1 Theoretische Grundlagen.....	56
2.1.1 Erwartungs-Effekte durch wissentliche Verum-Einnahme.....	56
2.1.2 Einfluss von Einstellungen und Vorerfahrungen auf Placebo-Reaktionen und die Verum-Gesamtwirkung.....	57
2.2 Hypothesen.....	59
2.2.1 Erwartungs-Effekte durch wissentliche Verum-Einnahme (H1).....	59
2.2.2 Einfluss von Einstellungen und Vorerfahrungen auf Placebo-Reaktionen und die Verum-Gesamtwirkung (H2).....	59
3 Methodik.....	61
3.1 Studiendesign.....	61
3.2 Variablen-Beschreibung.....	62
3.2.1 Unabhängige Variablen.....	62
3.2.2 Prädiktorvariablen.....	63
3.2.3 Abhängige Variablen.....	63
3.3 Messbarmachung oder Operationalisierung.....	64
3.4 Randomisierung.....	66
3.5 Prüfpräparat und Placebo.....	66
3.6 Stichprobe und ProbandInnenrekrutierung.....	68
3.7 Messinstrumente.....	69
3.7.1 Visuelle Analog Skala (VAS).....	69
3.7.2 State-Trait-Angstinventar.....	70
3.7.3 Task Force® Monitor (TFM).....	71
3.8 Durchführung/Studienablauf.....	72
3.8.1 Pre-Screening – V1.....	73
3.8.2 Screening – V2.....	73
3.8.3 Untersuchung – V3.....	73
3.9 Experimentelle Stressintervention - Trier-Social-Stress-Test (TSST).....	76
3.10 Ethische Aspekte.....	80

3.11 Statistische Vorgehensweise.....	82
4 Resultate.....	85
4.1 Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe.....	85
4.2 Überprüfung der Hypothese 1 (H1).....	86
4.2.1 Beschreibung der Teilstichprobe und Variablen.....	87
4.2.2 Ausreißer- und Prätestdiagnostik.....	87
4.2.3 Ergebnisse der multiplen Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Hypothesen 1 A-C.....	88
4.3 Überprüfung der Hypothese 2.A (H2.A).....	94
4.3.1 Beschreibung der Teilstichprobe und Einflussvariablen.....	94
4.3.2 Ausreißer-Diagnostik.....	98
4.3.3 Prätest-Diagnostik.....	98
4.3.4 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Anspannung (Hypothese 2.A.1).....	100
4.3.5 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Nervosität (Hypothese 2.A.2).....	101
4.4 Überprüfung der Hypothese 2.B (H2.B).....	103
4.4.1 Beschreibung der Teilstichprobe und Einflussvariablen.....	103
4.4.2 Ausreißer-Diagnostik.....	105
4.4.3 Prätest-Diagnostik.....	105
4.4.4 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Anspannung (Hypothese 2.B.1).....	106
4.4.5 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Nervosität (Hypothese 2.B.2).....	107
5 Diskussion und Fazit.....	109
5.1 Ergebnisüberblick.....	109
5.2 Hypothese 1 -A-C.....	110
5.3 Hypothese 2 – A & B.....	113
5.4 Einschränkungen und Mängel – mögliche systematische Fehlerquellen.....	119
5.5 Fazit.....	124
6 Abkürzungsverzeichnis.....	148
7 Abbildungsverzeichnis.....	151
8 Anhangsverzeichnis.....	152
8.1 Leitfaden Medical Assessment - Anhang 1.....	153
8.2 Ein-und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme - Anhang 2.....	155
8.3 Beipackzettel Neurexan® -Anhang 3.....	157
8.4 Tabellen und Diagramme der statistischen Auswertung.....	158
8.4.1 Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe und der Teilstichproben – Anhang 4.....	158
8.4.2 Tabellarische und grafische Ansicht der Differenzvariablen - Anhang 5.....	160
8.4.3 Verteilung der UVs und RVs – Chi-Quadrat-Tests – Anhang 6.....	161
8.4.4 Zusammenfassung der statistischen Ausreißer – Anhang 7.....	163
8.4.5 Deskriptive Statistik der Hypothese 1 A-C (Manova) – Anhang 8.....	164
8.4.6 Korrelationen zwischen den Prädiktorvariablen - Anhang 9.....	165
8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	167
8.6 Danksagung.....	169

1 Theorie

1.1 Einleitung und Geschichte des Placebo

"Der Placebo-Effekt ist ein Phänomen von bedeutendem Interesse und intensiver Debatte in der Medizin und deren Wissenschaft für die letzten 60 Jahre gewesen und hält auch weiterhin an." (Price et al. 2008) Der Begriff Placebo ("ich möge gefallen") geht zurück auf die fehlerhafte Übersetzung der Bibel aus dem lateinischen durch St. Jerome aus dem 4. Jhd. (Manchikanti et al. 2011). Im späten 18. Jhd. findet der Placebo-Begriff Einzug in die medizinische Literatur durch seinen Erstbeschreiber William Cullen (1710-1790) (Enck et al. 2009). Eine weitere frühe medizinische Beschreibung des Placebo findet sich in "Hooper's Medical Dictionary" von 1811, das diesen als jegliche Medikation beschreibt, die verordnet wurde, mehr um den PatientInnen etwas Gutes zu tun, als die Erkrankung zu heilen (Macedo et al. 2003).

Diese Auffassung und der Gebrauch von Placebo-Behandlungen im Alltag, unter anderem auch als "notwendiger Schwindel" betrachtet (Manchikanti et al. 2011), hatte Bestand bis ins 20. Jhd. So wurden Senfpulver, Austernschalenpulver und Milchzucker als erste medizinische Placebos verwendet (Enck et al. 2009).

Mit Ende des 2. Weltkrieges wandelte sich die medizinische Wissenschaft von einer eminenz-basierten hin zu einer objektiv überprüfbaren Disziplin. Den wesentlichen Bestandteil dieses Wandels stellte der regelhafte Einzug der randomisierten, placebo-kontrollierten, doppel-blinden Studie (RCT) in der Therapieforschung dar. RCTs ermöglichten eine standardmäßige Überprüfung der Therapieverfahren gegen eine inerte Scheintherapie-Kontrolle, sodass Placebo-Kontrollgruppen ständiger Bestand der klinischen Forschung wurden. Es sollte sichergestellt werden, dass die Wirkung eines überprüften Medikaments größer ist als die auf unspezifischen Einflussfaktoren beruhende Verbesserung innerhalb der Kontrollgruppe (Kaptchuk 1998). Das Placebo avancierte zum "Türöffner" und aber auch gleichzeitig zum "Opfer" der RCT, da es sich lange im Alltagsverständnis nicht vom Ansehen des Scheinpräparats lösen konnte und mehr als Störfaktor in der klinischen Forschung gesehen wurde, den es zu eliminieren galt (Doering und Rief 2012a; Kaptchuk 1998).

Nach dem 2. Weltkrieg und im Besonderen mit der Arbeit "The Powerfull Placebo" von H.K. Beecher aus dem Jahre 1955, die als der Beginn der Neuzeit in der Placebo-Forschung bezeichnet wird (Enck et al. 2009), erlangten das Placebo und seine Effekte allgemeine Aufmerksamkeit. Beecher proklamierte, dass nahezu 35% der mit einer Kochsalzlösung anstelle von Morphin behandelten postoperativen Patienten eine deutliche

Schmerzreduktion erlebten (Beecher 1955). Kritisiert wurde diese Arbeit, da es nicht gelang, Placebo-Reaktionen von zufälligen Effekten zu unterscheiden und Wirkmechanismen der Placebo-Reaktion aufzuzeigen. Trotzdem begann ein Wandel in der medizinischen Auffassung des Placebos (Finniss et al. 2010). Einen ersten Meilenstein zur Erforschung zugrundeliegender Placebo-Mechanismen setzten John D. Levine und Kollegen 1978, indem sie mit Hilfe von exogen verabreichtem Naloxon zeigten, dass endogene Opiate an der Vermittlung der sogenannten Placebo-Analgesie beteiligt sind (Levine et al. 1978). In den folgenden Jahren konnten verschiedene Forschergruppen weitere physiologische Zusammenhänge einiger Placebo-Effekte darstellen. So haben die Erwartungshaltung der PatientInnen, Konditionierungsergebnisse sowie die Güte oder Intensität der TherapeutIn-PatientIn-Beziehung einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von Placebo-Effekten. Bis heute gelten sie als die Säulen des Placebo-Effekts (Benedetti 2008; Enck und Klosterhalfen 2012; Finniss et al. 2010; Rief et al. 2011). Primär konzentrierte sich die Forschung auf Placebo-Reaktionen im Bereich der Schmerztherapie, in welchem auch deutliche Erfolge erzielt werden konnten (Klinger et al. 2010). In den letzten Jahren sind ebenso bei anderen Krankheitsbildern, wie z.B. Depression (Dworkin et al. 2005), Angststörung (Furmark et al. 2008) und Reizdarmsyndrom (Kaptchuk et al. 2010) relevante Resultate erzielt worden. Selbst bei Erkrankungen wie Morbus Parkinson (de la Fuente-Fernandez, Raul und Stoessl 2002, 2004) und Asthma bronchiale (Wechsler et al. 2011) konnten bedeutsame Placebo-Effekte gezeigt werden. Auch sind die erzielten Resultate nicht nur auf die subjektive Wahrnehmung der PatientInnen beschränkt, sondern können auch physiologisch objektiviert werden. So konnte z.B. bei Parkinson PatientInnen die vermehrte striatale Dopaminausschüttung nach Placebo-Intervention gezeigt werden und sowohl Antikörper-Vermehrung (Ader et al. 1993) als auch Leukozyten-Reduktion (Ader und Cohen 1982) mittels Konditionierung bewirkt werden. Weiterhin konnten mit Hilfe bildgebender Verfahren neuronale Verbindungen und relevante Hirnregionen dargestellt werden, die an der Ausbildung und Vermittlung unterschiedlicher Placebo-Reaktionen beteiligt sind (Benedetti 2008). Neben den Hauptmechanismen können Placebo-Reaktionen auf unterschiedliche Weise durch weitere Einflussfaktoren moduliert werden, zu welchen unter anderem Einstellungen und Vorerfahrungen, aber auch weitere Persönlichkeitsmerkmale der PatientInnen gerechnet werden (Enck und Klosterhalfen 2012). Geers et al. konnten zeigen, dass bei PatientInnen mit positiv optimistischer Einstellung höhere Placebo-Effekte auftreten als bei PatientInnen mit pessimistischer Grundannahme (Geers et al. 2005; Geers et al. 2007). Sogenannte Placebo-Responder bzw. Placebo-Persönlichkeiten, die verallgemei-

nert in besonderem Maße auf Placebo-Interventionen reagieren, konnten allerdings noch nicht gefunden werden (Enck et al. 2009). Bis heute konnte noch kein umfassendes Konzept, welches die Placebo-Reaktionen und ihre Wirkmechanismen eindeutig erklären kann gefunden werden, jedoch bekräftigen die bisherigen Befunde, dass der Placebo-Effekt ein neurobiologisches Phänomen darstellt, welches großes Potential für die medizinische Heilbehandlung inne hat. „Tatsächlich lässt sich auf Grund der bestehenden empirischen Befundlage kaum noch überzeugend argumentieren, P[lacebo] E[ffekte] seien therapeutisch irrelevant“ (Schneider 2005, S. 2). Auf dieses immanente Potential der Placebo-Reaktion aufbauend fordern mittlerweile viele Autoren, Placebo-Effekte systematisch zur verbesserten Behandlungswirksamkeit nutzbar zu machen und nicht wie bisher als Störvariablen klinischer Studien zu eliminieren (Doering und Rief 2012a; Klinger et al. 2010). In der zukünftigen klinischen Forschung könnte dementsprechend ein neuer Fokus generiert werden, der die Wirkung einer therapeutischen Intervention in Kombination mit den bestehenden, möglichst optimierten Kontextvariablen, betrachtet und somit das praxisnahe Wirkpotential einer Therapie erfasst. In der klinischen Praxis werden Placebo-Interventionen schon seit Jahren auch ohne empirischen Nachweis angewendet. Fässler et al. stellten in einer Übersichtsarbeit dar, dass 17-80% der befragten MedizinerInnen schon einmal eine reine Placebo-Intervention angewandt hatten. Bei PflegerInnen waren die Zahlen deutlich höher (Fässler et al. 2010). Allerdings geht die Anwendung von Placebo-Interventionen im klinischen Alltag meistens mit einer Täuschung der PatientInnen einher (Bernateck et al. 2009) und ist dementsprechend im Hinblick auf das ethische Prinzip der „Informierten Einwilligung“ (informed consent), als problematisch zu betrachten. Die „Informierte Einwilligung“ bezeichnet die durch Information und Aufklärung erreichte Einwilligung der PatientInnen in eine medizinische Maßnahme (Beauchamp et al.: 2004; Neff 2008). Auch ist die Anwendung von Placebo-Interventionen im Alltag oder in klinischen Studien nach den ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki, nach welchen PatientInnen die beste empirisch belegte Behandlung erfahren und bei fehlender Behandlungsoption durch alternative Methoden keinen Schaden nehmen sollten (World Medical Association 2007), kritisch zu hinterfragen. Somit gestaltet sich die Anwendung reiner Placebo-Interventionen unter Einbeziehung ethischer Gesichtspunkte als schwierig. Da jedoch Placebo-Effekte nicht nur an die eigentliche Placebo-Intervention gebunden sind, sondern auch durch Faktoren des psychosozialen Kontextes einer wirksamen Therapie ausgelöst werden können (Miller und Kaptchuk 2008), finden Placebo-Konzepte, ohne in den genannten ethischen Konflikt zu geraten, erste Anwendung in klinischen Leitlinien. So wird in der AWMF Leitli-

nie zur "Behandlung akuter perioperativer und post-traumatischer Schmerzen" die Verbesserung des psychosozialen Kontextes durch die Vermittlung positiver bzw. Vermeidung negativer Informationen empfohlen, sodass Placebo-Effekte additiv zum analgetischen Effekt der Medikation genutzt werden können ((DIVS), D. I. V. f. S. 2008). Auch die Qualität der TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung kann im klinischen Alltag genutzt werden, um Placebo-Effekte auszulösen und die Behandlungswirksamkeit der therapeutischen Intervention zu maximieren, ohne in ethische Konflikte zu geraten (Scriba 2012). Den Nutzen, den die systematische Anwendung von Placebo-Reaktionen erzielen kann, legen verschiedene klinische Studien nahe. So zeigten Levine und Gordon, dass der positive Einfluss des psychosozialen Behandlungskontextes den Effekt von geringen Dosen Morphin in einigen Fällen nahezu vollständig ersetzen kann (Levine und Gordon 1984). Auch konnte gezeigt werden, dass durch Förderung der Wirksamkeitserwartung die Gesamtwirkung der angewandten Therapie maximiert werden kann (Colloca und Miller 2011b). PatientInnen, die erwarteten ein potentes Analgetikum zu erhalten, beschrieben eine deutlich verbesserte analgetische Wirkung als solche, die über die Gabe nicht informiert waren (Benedetti et al. 2011). Darüber hinaus konnte dargestellt werden, dass mittels klassischer und operanter Konditionierung Effekte erzielt werden konnten, die die pharmakotherapeutischen Effekte stabilisierten oder zu imitieren vermochten. Während intermittierender Gabe von wirksamen Medikamenten und Placebos, nach initialer Konditionierungsphase mit dem Medikament, blieb der Erfolg der Therapie erhalten (Ader et al. 2010; Sandler et al. 2010). Auf diese Weise ließe sich möglicherweise die Dosis der Medikation und gleichzeitig das Risiko von relevanten Nebenwirkungen reduzieren (Doering und Rief 2012b). Bisher kann das große klinische Potential der systematischen Anwendung von Placebo-Reaktionen nur angedeutet werden. Die weitere Erforschung der neurobiologischen Zusammenhänge und auslösender Mechanismen ist erforderlich, um Placebo-Reaktionen und spezifische, patienteneigene Therapiemöglichkeiten breiter nutzbar zu machen. Besonders die gezielte klinische Anwendung der Placebo-Reaktion befindet sich noch in den Anfängen.

Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag leisten, um Forschungsbefunde auf die klinische Praxis zu übertragen und deren Effektivität zu betrachten. Im Rahmen einer klinischen Medikamentenstudie soll überprüft werden, in wie weit die Erwartung gegenüber einem biologischen Heilmittel dessen Wirksamkeit moduliert. In einem neuen Studiendesign soll mittels veränderter Behandlungsbedingung die Wirksamkeitserwartung der ProbandInnen optimiert werden, sodass zum einen die reale Wirksamkeit des Präparats

unter Alltagsbedingungen und gleichzeitig der Einfluss des psychosozialen Kontextes betrachtet werden kann.

1.2 Definitionen

“Placebo means lots of different things to different people” (McQuay 2005, S. 1).

Der Begriff Placebo ist einer der am häufigsten gebrauchten medizinischen Termini überhaupt, obwohl häufig keine einheitliche Meinung darüber besteht, was dieser eigentlich bedeutet (Bundesärztekammer 2011). Auch in der aktuellen Forschung konnte bisher keine allgemein anerkannte Definition zu den Begriffen Placebo, Placebo-Reaktion oder Placebo-Effekt gefunden werden (Miller et al. 2009).

In der traditionellen Betrachtung ist das Placebo ein Scheinmedikament, ohne pharmakologisch wirksame Substanz, das keine spezifische, auf die Pathologie bezogene Wirkung aufweist (Bundesärztekammer 2011). Historisch bezieht sich diese Bezeichnung auf wirkstofffreie Zucker- oder Stärketabletten, die äußerlich nicht von einem echten Medikament (Verum) zu unterscheiden sind. Im Zuge weiterer Erforschung des Placebos und seiner Effekte wurde diese Definition von einigen Forschern um Scheintherapiemaßnahmen, wie Scheinoperationen, Scheinakupunktur, andere Scheinstimulationen und pharmakologische Präparate ohne für die Pathologie des PatientInnen evidente Wirkung erweitert (Reiche 2003). „Ein Placebo ist jede Therapie, die absichtlich oder wissentlich wegen ihres unspezifischen, psychologischen, therapeutischen Effekts oder in der Annahme eines spezifischen therapeutischen Effekts für die PatientInnen, für ein Symptom oder für eine Krankheit genutzt wird, aber für die Behandlungsindikation keine spezifische Wirkung hat“, ist eine häufig zitierte Definition von Shapiro (1997) (Enck et al. 2009).

Unterschieden werden in diesem Zusammenhang aktive von passiven, bzw. stummen Placebos, wobei erstere trotz fehlender Hauptwirkung Nebenwirkungen erzeugen und dementsprechend eine verbesserte Verblindung gewährleisten. Als Pseudo-Placebos werden Medikamente bezeichnet, die zwar eine Wirkung aufweisen, jedoch für eine andere Behandlungsindikation angezeigt wären. Ein Beispiel wäre Antibiotikagabe an PatientInnen, die an einer Virusgrippe leiden (Enck und Klosterhalfen 2012).

Analog zum Placebo wird der Begriff „Nocebo“ in der Literatur beschrieben, als diejenigen Behandlungskontexte, die negative Effekte bei den PatientInnen bewirken (Colloca und Finniss 2012).

Die Veränderungen, die PatientInnen nach einer Placebo-Intervention aufweisen, werden als Placebo-Effekt oder auch Placebo-Reaktion bezeichnet (Enck und Klosterhalfen 2012). Auch diese Begriffe werden in der Literatur nicht einheitlich verwendet. Traditionell wurden jegliche Veränderungen, die PatientInnen einer Placebo-Interventions-Gruppe erfahren haben, als Placebo-Effekte bezeichnet. Einige Forscher streben eine Trennung dieser Begriffe aus konzeptioneller und methodischer Sicht an, da nicht alle Effekte der Placebo-Gruppe interventions-spezifisch sind, sondern auch durch andere, unspezifische Effekte in der Placebo-Gruppe hervorgerufen werden können (Kirsch 1997). Zu denen zum Beispiel der natürliche Krankheitsverlauf den die PatientInnen auch ohne Intervention durchlaufen hätten, statistische Artefakte wie die Regression zur Mitte, welche den Angleich klinischer Messwerte mit Zunahme der Messzeitpunkte darstellt, zufällige oder systemische Messfehler oder auch Gewöhnungseffekte der PatientInnen zählen (Bundesärztekammer 2011; Oeltjenbruns und Schäfer 2008). In einer Übersichtsarbeit unterscheiden daher Ernst und Resch zwischen dem „wahrgenommenen“ (received) und dem „wahren“ (true) Placebo-Effekt. Der wahre Placebo-Effekt beschreibt nur die spezifischen Veränderungen, die der Placebo-Intervention zugemessen werden können. Dagegen beschreibt der wahrgenommene Placebo-Effekt nach den Autoren die Gesamtheit der in einer Placebo-Gruppe beobachteten Veränderungen, die entweder durch den wahren Placebo-Effekt oder durch unspezifische Faktoren, s.o., hervorgerufen werden können (Ernst und Resch 1995). Analog dazu werden die Begriffe Placebo-Effekt und Placebo-Reaktion verwendet. In der Literatur finden sich wechselnde Zuordnungen dieser Begriffe. Im Folgenden wird in Übereinstimmung mit Benedetti, Enck, und Rief der Placebo-Effekt, parallel zum erfahrenen Placebo, als die Gesamtverbesserung innerhalb einer Placebo-Gruppe bezeichnet. Die Placebo-Reaktion, parallel zum wahren Placebo, ist dementsprechend die Symptomverbesserung, die PatientInnen erfahren konnten, die nur auf die Placebo-Intervention zurückzuführen ist. Sie entspricht der Differenz des Placebo-Effekts abzüglich, der zuvor beschriebenen unspezifischen Effekte (Benedetti und Amanzio 2013; Price et al. 2008; Rief et al. 2011).

Um diese Differenz erfassen zu können, müssen sowohl eine Placebo-Interventionsgruppe als auch eine Natürliche Verlaufsgruppe (No-Treatment-Control), ohne aktive Intervention, mit jedoch sonst gleichem Studienablauf im Studiendesign enthalten sein. Ein derartiger Studienaufbau findet sich nur in der speziellen Placebo-Forschung. Die Symptomverbesserungen der Placebo-Interventionsgruppe spiegeln wie schon beschrieben den Placebo-Effekt als gesamtes wider, die Symptomveränderung der natürlichen Verlaufsgruppe jedoch nur die zufälligen Effekte, sodass aus der Differenz

der Ergebnisse die spezifische Placebo-Reaktion gewonnen wird. Der Placebo-Effekt ist dementsprechend im allgemeinen größer als die Placebo-Reaktion (Enck und Klosterhalfen 2012).

Nicht nur die Placebo-Gabe oder Placebo-Intervention selbst können Placebo-Reaktionen auslösen. Auch das die aktive Behandlung umgebende Umfeld, die TherapeutInnen-PatientInnen-Interaktion, die Wirksamkeitserwartung der PatientInnen und das Wissen um die Behandlung können Placebo-Reaktionen auslösen und modulieren (Benedetti 2002; Colloca et al. 2004). Die empathische Zuwendung durch die TherapeutInnen kann unabhängig von der Behandlung einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf der PatientInnen nehmen (Kelley et al. 2009; Scriba 2012). Auch das Wissen um die Behandlung kann einen eindeutigen Effekt auf Entwicklung der Symptomatik der PatientInnen nehmen. Unter anderem Benedetti konnte anhand des sogenannten Open-Hidden-Paradigmas demonstrieren, dass das Wissen um die Behandlung sowohl die Schmerzsymptomatik lindern, als auch den Analgetikaverbrauch reduzieren kann. Das Open-Hidden-Paradigma beinhaltet den Vergleich zwischen PatientInnen, die über ihre Therapie informiert sind und diese bewusst wahrnehmen, mit PatientInnen, die die Therapie unbewusst (z.B. ohne Wissen, wann eine bestimmte Infusion gestartet wird) erhalten haben (Carlino et al. 2011; Colloca et al. 2004).

Um einen alle diese Variablen einschließenden Begriff zu wählen, der weniger den Schwerpunkt auf die eigentliche Placebo-Gabe legt, wird in der aktuellen Placebo-Forschung vom „psychosozialen Kontexteffekt“ (Bundesärztekammer 2011, S. 5) gesprochen. Des Weiteren bleibt zu berücksichtigen, dass jede Kontextvariable von den PatientInnen subjektiv verarbeitet wird und daher einen individuellen Effekt erzeugen kann. Dieses Phänomen wird als „Meaning Response“ bezeichnet (Moerman 2006).

In dieser Arbeit wird die von der Bundesärztekammer verwendete, erweiterte Definition der Placebo-Reaktion verwendet. Diese schließt nicht nur Veränderungen nach durchgeführter Scheinintervention ein, sondern berücksichtigt auch die dargelegten psychosozialen Kontextvariablen und kann dementsprechend auch parallel zur Verumintervention auftreten (Benedetti 2002; Bundesärztekammer 2011). Folglich können sich in jeglicher Behandlungssituation interventionsunabhängige Einflussvariablen positiv auf die Symptomatik der PatientInnen auswirken.

1.3 Wirkmechanismen

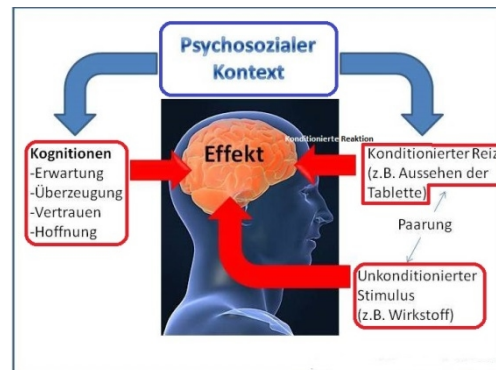
Wichtig für das Verständnis der Wirkmechanismen der Placebo-Reaktion ist zum einen zu berücksichtigen, dass es sich nicht nur um „eine“ Placebo-Reaktion sondern um „verschiedene“ handelt, und zum anderen, dass, wie aus der Definition hervorgehend, die Placebo-Reaktion eine Kontextreaktion ist (Bundesärztekammer 2011; Finniss et al. 2010). Daher ist davon auszugehen, dass auch eine Vielzahl von Wirkmechanismen eine Placebo-Reaktion anstoßen können. Es ist jedoch nicht nur von Interesse, wie Placebo-Reaktionen zustande kommen, sondern auch, wie diese therapeutisch nutzbar gemacht werden können. Weiterhin sind die Mechanismen der Placebo-Reaktion nicht endgültig geklärt und es bleiben viele Fragen offen. (Bundesärztekammer 2011; Enck und Klosterhalfen 2012).

Intensive Forschungsbemühungen der letzten 20 Jahre haben jedoch dazu geführt, dass zentrale Mechanismen identifiziert und empirisch dokumentiert werden konnten. Aus psychologischer Sicht kann die Placebo-Reaktion aus verschiedenen Umwelt- und psychosozialen Einflüssen angestoßen und moduliert werden. Zu diesen werden Erwartungs-, Konditionierungs-, Lern- und Erinnerungs-, Motivations-, sowie „Meaning“-Einflüsse gezählt (Enck et al. 2013; Finniss et al. 2010).

Einerseits spielen Lernmechanismen eine zentrale Rolle, die sich auf die Verarbeitung von Symptomen, deren Behandlung und somit auch auf den Therapieerfolg auswirken. Andererseits können aktuelle Erwartungen der PatientInnen, die sich sowohl auf die Symptomatik, als auch auf deren Veränderung z.B. durch die Therapie beziehen, Placebo-Reaktionen anstoßen. Es ist weder im klinischen Alltag möglich, noch ist es behandlungstechnisch sinnvoll, diese beiden Wirkmechanismen voneinander zu trennen. Eine gegenseitige Beeinflussung konnte gezeigt werden (Benedetti 2009; Bundesärztekammer 2011; Enck und Klosterhalfen 2012; Finniss et al. 2010).

Die TherapeutIn-PatientIn-Beziehung wird als ein dritter empirisch fundierter Wirkmechanismus der Placebo-Reaktion bezeichnet (Enck et al. 2013; Finniss et al. 2010; Rief 2011). Dieser Mechanismus betont somit die „Wichtigkeit“ des psychosozialen Anteils der ärztlichen Therapie (Enck und Klosterhalfen 2012).

Abbildung 1.1 Mechanismen der Placebo-Reaktion



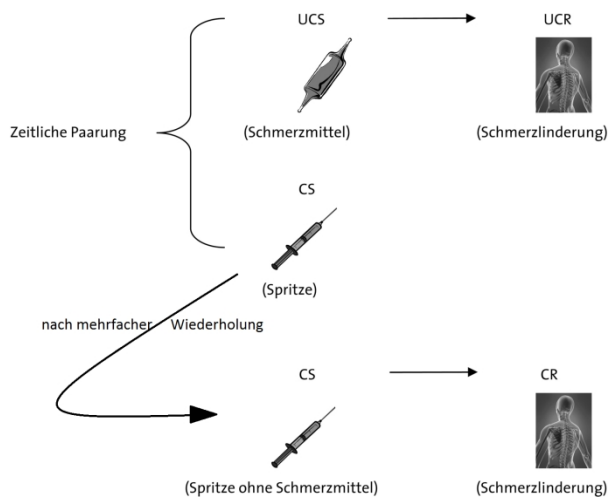
Anmerkung 1: Einfluss von Kognition und Konditionierung bei der Entstehung der Placebo-Reaktion modifiziert nach (Benedetti 2009).

1.3.1 Lernen/Konditionierung

Zu den Formen des Lernens, die nach lerntheoretischem Ansatz Einfluss auf die Placebo-Reaktion haben, gehören assoziatives Lernen (klassische und operante Konditionierung), nicht assoziatives Lernen (Habituation und Sensitivierung) sowie soziales Lernen (Modelllernen) (Benedetti 2008; Bundesärztekammer 2011; Enck und Klosterhalfen 2012).

Wahrscheinlich sind verschiedene Formen an der Entstehung der Placebo-Reaktion be-

Abbildung 1.2 Konditionierung einer Placebo-Reaktion



Anmerkung 1: UCS: unconditionierter Stimulus, UCR: unconditionierte Reaktion, CS: konditionierter Stimulus, CR: konditionierte Reaktion, modifiziert nach (Bundesärztekammer 2011).

teiltigt, wobei dies für die klassische Konditionierung wissenschaftlich am besten belegt ist (Enck und Klosterhalfen 2012). Der Theorie der klassischen Konditionierung nach Pawlow folgend, entsteht die Placebo-Reaktion als Produkt einer erlernten, konditionierten Reaktion (CR) (Ader et al. 2010). Um eine konditionierte Reaktion bei PatientInnen hervorzurufen, muss diesen zuvor ein unkondi-

tionierter Reiz (UCS), ein Verum, in Kombination mit einem neutralen Reiz (NS), z.B. dem Placebo oder auch einer Kontextvariablen, angeboten werden. Ohne vorherige Lernerfahrung löst ein UCS eine unconditionierte Reaktion (UCR) aus, wobei dem NS keine derartige Wirkung folgen würde. Erst nach einer Lernphase, in der Literatur auch Akquisitionsphase genannt, kann der NS auch ohne Darbietung des UCS eine UCR ähnlich bis gleiche Reaktion auslösen und wird daher als konditionierter Reiz (CS) bezeichnet. In der Akquisitionsphase ist eine einmalige oder auch mehrmalige Darbietung des UCS in Kombination mit dem NS nötig, um die Konditionierung des neutralen Reizes bei PatientInnen anzustoßen (Benedetti und Amanzio 2013; Bundesärztekammer 2011). Diesem Mechanismus folgend kann nach einer Akquisitionsphase auch eine wirkungslose Placebo-Tablette eine pharmakologische Reaktion auslösen.

Die klassische Konditionierung konnte in weiteren Studien als Placebo-Reaktion anstößender Mechanismus bestätigt werden (Benedetti et al. 1999a; Colloca und Benedetti 2006). Weiterhin konnte in experimentellen Studien die klinische Wirksamkeit der klassischen Konditionierung bestätigt werden. In einer von Colloca durchgeführten

Schmerzstudie konnte gezeigt werden, dass nach einer Lernphase, in der kombiniert neutrale Reize (auditive oder visuelle Stimuli) mit dem unkonditionierten Reiz (Reduktion des Schmerzreizes) angeboten wurden, die Darbietung der auditiven oder visuellen Stimuli zu einer Schmerzreduktion führte (Colloca et al. 2008).

Weitere klassisch konditionierte Placebo-Effekte konnten sowohl für Immuneffekte (Pacheco-López et al. 2006), allergische Reaktionen (Goebel et al. 2008), Psoriasis (Ader et al. 2010), Cortisol und Wachstumshormone (Benedetti 2008) als auch ADHS (Sandler et al. 2010) nachgewiesen werden. Auch im Tierversuch konnten konditionierte Placebo-Reaktionen nachgewiesen werden (Pacheco-López et al. 2005).

Die Stärke und die Persistenz dieser Placebo-Reaktionen sind abhängig davon, wie oft ProbandInnen den Konditionierungsprozess durchlaufen hatten (Colloca et al. 2010).

Anders als unter Studienbedingungen ist es im klinischen Alltag oft sehr schwer zu unterscheiden, welches der neutrale Reiz einer konditionierten Placebo-Reaktion gewesen ist. Es konnte zwar gezeigt werden, dass Placebo-Reaktionen von verschiedenen Faktoren abhängig sind, jedoch können diese individuell sehr unterschiedlich sein und personenspezifische Antworten, gemäß der „Meaning-Response“, auslösen (Moerman 2002a). Zu diesen Faktoren gehören sowohl Farbe und Form einer Tablette, als auch andere Umweltfaktoren wie Eigenschaften des Raumes, in dem eine Behandlung durchgeführt wurde, oder den Eigenschaften der Person, von der eine Medikation verabreicht wurde (Pacheco-López et al. 2006).

Neben der klassischen Konditionierung konnte auch mit instrumenteller Konditionierung Placebo-Reaktionen hervorgerufen werden. In einer Schmerzstudie von Kunz et al. wurden ProbandInnen dafür belohnt, nach Vorgabe einen weniger oder stärker schmerzverzerrten Gesichtsausdruck bei Applikation eines Schmerzreizes zu zeigen. Es konnte gezeigt werden, dass ProbandInnen nach einer Lernphase ein, gemäß ihres Gesichtsausdrucks, weniger, bzw. stärkeres Schmerzempfinden aufzeigten als ProbandInnen in der Kontrollgruppe bei gleichbleibendem Schmerzreiz (Kunz et al. 2011).

Eine dritte Form des Lernens, welche Placebo-Reaktionen anstoßen kann, ist soziales Lernen oder Modelllernen. In Bezug auf die Entstehung von Schmerzen und deren Therapie konnte im speziellen nachgewiesen werden, dass Modelllernen einen gewichtigen Anteil dazu beiträgt oder beitragen kann (Goubert et al. 2011). Einen Nachweis dafür, dass auch Lernen am Model Placebo-Reaktionen auslösen kann bieten Colloca et al. In einer Schmerzstudie an gesunden Probanden haben Colloca et al. drei Gruppen verglichen, denen elektrische Reize mittels Hautelektroden „verabreicht“ wurden. Schmerzhafte Reize wurden mit einem roten Licht angekündigt und vermeintlich nicht schmerz-

hafte Reize wurden mit einem grünen Licht angekündigt, wobei alle Schmerzreize jedoch von gleicher Intensität waren. ProbandInnen der ersten Gruppe (Modellernen) durchliefen das Experiment, nachdem sie zuvor informierte ProbandInnen beobachteten, die sich im Experiment den beschriebenen Anweisungen nach verhielten. Bei rotem Licht äußerten diese Schmerz erleben und umgekehrt. Eine zweite Gruppe durchlief das Experiment nach einem klassischen Konditionierungsmodell, so dass für diese Gruppe vor dem vergleichenden Experiment rotes Licht mit einem Schmerzreiz verbunden war und grünes Licht ohne diesen dargeboten wurde. Letztlich wurde eine dritte Gruppe mittels der vorab gegebenen Informationen auf das Experiment vorbereitet. Sie konnten zeigen, dass sowohl die ProbandInnen der Gruppe zwei, die klassisch konditioniert wurden, als auch die ProbandInnen der Modelllern-Gruppe, Gruppe eins, eine deutlich vermindertes subjektives Schmerzempfinden, gemessen mit einer visuellen Schmerzskala (VAS), bei grünem Licht aufzeigten (Colloca und Benedetti 2009).

1.3.2 Erwartung

Neben den assoziativen Mechanismen konnte die vorausschauende Vermutung oder auch Erwartung der PatientInnen oder ProbandInnen, eine symptomverbessernde Behandlung zu erhalten, als ein eine Placebo-Reaktion triggernder Mechanismus aufgezeigt werden (Kirsch 1985). Es konnte gezeigt werden, dass ProbandInnen, die eine positive Reaktionserwartung gegenüber einer Therapie aufwiesen, eine verbesserte Behandlungswirksamkeit erlebten, trotzdem die eigentliche Therapie ein Placebo war (Amanzio und Benedetti 1999; Colloca und Miller 2011b). Nicht nur subjektive Effekte, bzw. psychologische Phänomene, sondern auch physiologisch messbare Reaktionen wurden nachgewiesen. So konnten de la Fuente-Fernandez et al. zeigen, dass durch eine optimierte Erwartungshaltung die striatale Dopaminausschüttung bei ParkinsonpatientInnen gesteigert werden konnte (de la Fuente-Fernandez, R et al. 2001) und auch die peristaltische Motilität konnte bei gesunden ProbandInnen durch Modulation der Wirkerwartung beeinflusst werden (Meissner 2009). Einer der am besten erforschten Faktoren, der die Reaktionserwartung formt, sind Informationen der TherapeutInnen zu Güte und Art der therapeutischen Intervention (Flaten et al. 1999; Flaten 1998). So wurde in einem Experiment von Benedetti et al. gesunden ProbandInnen vor einer Schmerzreizinduktion eine analgetisch nicht wirksame Placebo-Creme appliziert, die entweder als neutral oder als sehr analgetisch wirksame Creme vorgestellt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Analgesie suggerierend verminderte Schmerzwahrnehmung bei den Probanden hervorgerufen werden konnte (Benedetti et al. 1999b). Ein weiterer einflussrei-

cher Faktor zum Aufbau einer effektiven Reaktionserwartung ist die Heterosuggestion der TherapeutInnen, die für PatientInnen einen wichtigen Stellenwert einnimmt (Benedetti 2008). Darüber hinaus sind weitere Kontextfaktoren wie Vorerfahrungen der PatientInnen (Price et al. 2008), Lernen anhand sozialer Beobachtung (Colloca und Benedetti 2009), das Behandlungsumfeld (Miller und Kaptchuk 2008) und die Art der therapeutischen Intervention (de Craen, A J et al. 2000) an der Entstehung der Reaktionserwartung beteiligt.

Dem zufolge werden PatientInnen, die auf Grund von Informationen, Vorerfahrungen, sozialen Beobachtungen oder Umfeldfaktoren annehmen, eine Symptomlinderung durch die angewandte Therapie zu erfahren eine verbesserte Behandlungswirksamkeit aufweisen. „Allgemein geht man dabei von einem positiven linearen Zusammenhang zwischen der Höhe der Erwartung und des Effekts aus“ (Bundesärztekammer 2011, S. 52).

Die Effektivität der erwartungsinduzierten Placebo-Reaktion konnte in diesem Zusammenhang durch das schon erwähnte Experiment zum sog. „Open-Hidden-Paradigma“ von Colloca und Benedetti im Besonderen präsentiert werden (Benedetti et al. 2011). Es konnte gezeigt werden, dass allein das Wissen um eine aktive Behandlung das Schmerzempfinden unter Opioid-Therapie deutlich reduzieren kann und den Opioid-Analgetikaverbrauch zur gleichen Schmerzreduktion um die Hälfte senken kann (Benedetti et al. 2011; Colloca et al. 2004). Eine weitere aktuelle Arbeit von Bingel und Kollegen bestätigt den kognitionstheoretischen Ansatz. In einer mit Remifentanyl durchgeführten fMRT Studie zu Placebo-Analgesie konnten neurobiologische Korrelationen zur erwartungsinduzierten Placebo-Analgesie dargestellt werden und die Beteiligung endogener Opioide, wie zuvor schon indirekt bestätigt (Amanzio und Benedetti 1999), angenommen werden (Bingel et al. 2011b). Petrovic gelang zusätzlich der Nachweis, dass Placebo- sowie Opioid-Analgesie gleichsam mit einer verstärkten Aktivität im anterioren cingulären Kortex (ACC) einhergehen. Ein Teil der placebo-vermittelten Schmerzreduktion entsteht dementsprechend über eine Modulation der eigentlichen Medikamentenwirkung (Petrovic et al. 2002).

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Erwartung als Placebo-Reaktion anstoßender Mechanismus eine wahrscheinlich ebenso wichtige Rolle wie gelernte Placebo-Reaktionen spielt. Übertragen auf die Entstehung von Placebo-Reaktionen ist daher zu bemerken, dass sowohl Konditionierungseffekte, als auch die Reaktionserwartung Placebo-Reaktionen hervorrufen können (Klinger 2007).

Auch wenn in der Literatur meist von Erwartungshaltung und Konditionierung als zwei separaten Mechanismen gesprochen wird, die Placebo-Reaktionen auslösen können, so

ist die exakte Trennung in der Praxis selten möglich. Vielmehr ist davon auszugehen, dass sich Konditionierung und Reaktionserwartung als Mechanismen gegenseitig beeinflussen, potenzieren oder reduzieren können (Kirsch 2004; Stewart-Williams und Podd 2004). Lernpsychologisch sind sowohl Konditionierung, als gelerntes Vorausschauen, an Erwartungs-Reaktionen beteiligt, als auch kognitive Stimuli wie Informationsgehalt und subjektive Bedeutung des Reizes an der Entstehung von Konditionierungseffekten (Kirsch 1985; Shanks 2010), sodass selbst die theoretischen Lernkonstrukte nicht klar voneinander abgrenzbar sind. In einem Experiment von Benedetti et al., in dem der Einfluss von Erwartungs- und Konditionierungseffekten auf Schmerzreduktion, motorische Fähigkeiten bei Parkinson PatientInnen sowie hormonelle Zusammenhänge beleuchtet wurden, konnte gezeigt werden, dass konditionierte Placebo-Reaktionen durch eine positive Reaktionserwartung gesteigert werden können, also ein synergetischer Effekt entsteht. Placebo-Reaktionen, die zur Schmerzreduktion führten oder motorische Fähigkeiten verbesserten und durch Konditionierung induziert wurden, konnten umgekehrt durch eine konträre Erwartungshaltung deutlich reduziert werden. Bei Placebo-Reaktionen durch Konditionierung, die hormonelle Veränderungen bewirkten, konnte keine Reduktion durch oppositionelle Erwartungshaltungen erzeugt werden. Die Autoren schließen daraus, dass Placebo-Reaktionen, die unbewusste körperliche Veränderungen bedingen, hauptsächlich konditioniert sind, wohingegen bewusste Veränderungen hauptsächlich durch Erwartungshaltung beeinflusst werden (Benedetti et al. 2003). Auch Kirsch postulierte, dass in Fällen, die nur unbewusste körperliche Veränderungen betreffen, Placebo-Reaktionen nur durch Konditionierungseffekte auslösende ausgelöst wurden, sich sonst allerdings Konditionierungs- und Erwartungseffekte beeinflussen (Kirsch 2004). Somit ist eine klare Trennung dieser beiden Mechanismen in der Entstehung von Placebo-Reaktionen weder im klinischen Alltag möglich, noch ist es im Behandlungskontext als sinnvoll zu betrachten. Vielmehr sollten synergetische Effekte erforscht und klinisch nutzbar gemacht werden.

1.3.3 TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung

Ein besonderer Faktor, gerade im Hinblick auf den medizinischen Alltag, ist die TherapeutIn-PatientIn-Beziehung, die auf unterschiedlichen Ebenen und dadurch über verschiedene Mechanismen die Placebo-Generierung beeinflusst (Enck und Klosterhalfen 2012; Kelley et al. 2009).

„Unter den Faktoren, die den Placebo-Effekt ausmachen, spielt die Interaktion zwischen [TherapeutIn] und Patient[In] eine zentrale Rolle“ (Bundesärztekammer 2011, S. 158).

Besonders deutlich konnten dies Kaptchuk et al. in einer speziell diese Interaktion betrachtenden Studie zum Reizdarmsyndrom darstellen (Kaptchuk et al. 2008). Die PatientInnen wurden auf drei Gruppen aufgeteilt, wobei 2 Gruppen mit Placebo-Akupunktur behandelt wurden. Zusätzlich zur Placebo-Akupunktur kam den PatientInnen in nur einer dieser Gruppen (Zuwendungs-Bedingung) besonders viel Aufmerksamkeit, Wärme und Zuversicht durch die TherapeutInnen zu. Die dritte Gruppe allerdings diente nur als Warte-Kontrollgruppe, um den natürlichen Verlauf darzustellen. Bei 62% der PatientInnen der Zuwendungsbedingung zeigte sich, im Vergleich zu nur 44% der PatientInnen in der reinen Placebo-Gruppe, eine deutliche Symptomverbesserung nach 3 Wochen Behandlungsdauer. In der Warte-Kontrollgruppe berichteten nur 28% über eine vergleichbare Symptomverbesserung. Auch nach insgesamt 6 Wochen Behandlungsdauer hatten die Ergebnisse Bestand. Die besondere Bedeutung, die der TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung an der Placebo-Reaktion zu Teil werden kann wird hier deutlich.

In diesem Zusammenhang sind die Heterosuggestionskraft der TherapeutInnen, also die Potenz der nicht bewusst wahrgenommenen Manipulation, genauso wie die therapeutische Gesprächsführung, als auch die alleinige Anwesenheit der TherapeutInnen, welche alle positiven Einfluss auf die Krankheitsentwicklung der PatientInnen ausüben können, zu nennen. Diese Erkenntnis konnte schon früh von Balint nachgewiesen werden und konnte in aktuellen Arbeiten wie z.B. bei Kaptchuk bestätigt werden (BALINT 1965; Kaptchuk et al. 2008).

So ist davon auszugehen, dass schon die Anwesenheit der TherapeutInnen bei offener Medikamentenverabreichung die Erwartungen der ProbandInnen im Gegensatz zur verdeckten Gabe steigert und somit zur Wirksamkeitsverbesserung beiträgt. Wie zuvor beschrieben konnte gemäß dem Oppen-Hidden-Paradigma gezeigt werden, dass eine durch TherapeutInnen verabreichte Placebo-Analgesie, genauso wirksam wie die automatische, verdeckte Verabreichung eines potenten Morphinanalgetikums war (Amanzio et al. 2001).

In einer weiteren Arbeit konnten Lang et al. zeigen, dass nicht nur therapeutische Zuwendung an sich, sondern vor allem die Art und Qualität der Gesprächsführung, bestimmend für die Krankheitsentwicklung sein können (Lang et al. 2005). Im Gegensatz zur gängigen Annahme, dass die Vorbereitung auf schmerzhaft oder unangenehme medizinische Prozeduren für die PatientInnen hilfreich oder angst lösend seien, konnten Lang et al. zeigen, dass verbale, auf Schmerzen vorbereitende Instruktionen sowohl schmerz- als auch angst verstärkend wirksam waren. Selbst das

Nachempfinden der Schmerzen durch die TherapeutInnen nach der Prozedur wirkte sich angst verstärkend aus. Die Qualität der Gesprächsführung ist demnach als gewichtiger Faktor an der Placebo-Reaktion anzusehen und gängige Lehrmeinungen zur Art der therapeutischen Gesprächsführung sind in Frage zu stellen (Lang et al. 2005).

Im Allgemeinen gelten das Vertrauen in die TherapeutInnen, die Empathie der TherapeutInnen, die Fachkompetenz, Art und Weise der verbalen sowie nonverbalen Kommunikation, das Rollenverständnis, sowie das therapeutische Setting als wichtige Bausteine der durch die TherapeutIn-PatientIn-Interaktion hervorgerufenen Placebo-Reaktion. Darüber hinaus werden noch sozio-kulturelle Unterschiede zwischen TherapeutIn und PatientIn, Geschlechterverhältnisse, der Faktor Zeit im klinischen Umgang, sowie finanzielle Aspekte als Placebo-Reaktion beeinflussend erwähnt (Bundesärztekammer 2011).

Vertrauen ist grundsätzlich ein wichtiger Pfeiler in jeglicher Art von Beziehung, so auch in der Heilkunde. Es trägt maßgeblich zur Zufriedenheit der PatientInnen bei (Dobbelstein 2009) und ist ein daher auch eine entscheidende Einflussgröße für den Erwartungseffekt, welcher wiederum einen Entstehungsmechanismus des Placebo-Effekts darstellt (Kirsch 1997).

Auch die therapeutische Empathie, die Fähigkeit, Gedanken und Gefühle der PatientInnen zu erkennen und zu verstehen, nachzuempfinden und diese zu spiegeln, wirkt sich positiv auf die Krankheitsentwicklung aus. Neumann et al. konnten zeigen, dass diese den Grad von Depressionen und die Lebensqualität der PatientInnen verbessert (Neumann et al. 2007).

Neben der psychosozialen Kompetenz der TherapeutInnen, die sich auch in Empathie und Kommunikation ausdrückt, wirkt sich die über Weiterbildungen und Kompetenztraining nachgewiesene Fachkompetenz vertrauensfördernd und positiv auf die Zufriedenheit der PatientInnen aus (Dierks et al. 2001).

Es kann grundsätzlich kein allzeitlich zutreffendes Rollenverhältnis zwischen TherapeutIn und PatientIn benannt werden. In einer Studie von Magee et al. konnte jedoch gezeigt werden, dass PatientInnen mehrheitlich eine partizipative Entscheidungsfindung, also das Modell der Shared-Decision-Making, bevorzugen (Magee et al. 2003). Darauf bezogen wird die gemeinschaftliche Entscheidungsfindung als Placebo-maximierend betrachtet, da sie sowohl das Vertrauen in den Arzt bestärkt, als auch patienteneigene Vorstellungen und Erfahrungen einbezieht. Auf diese Weise können Placebo-Reaktionen stimuliert werden (Bundesärztekammer 2011; Stewart 1995).

Auch die verbale und auch nonverbale Kommunikation zwischen TherapeutIn und PatientIn tragen bedeutend zur Beeinflussung der Placebo-Reaktion bei. Den PatientInnen das Gefühl zu geben mit ihren Problemen und Ängsten ernst genommen zu werden, Raum um Gefühle auszudrücken, sowie detaillierte Instruktionen zu kommen zu lassen, kann sowohl Vertrauen schaffen, die Suggestionskraft des Therapeuten stärken, als auch Empathie vermitteln. Auch nonverbale Signale, wie Hände schütteln, Blickkontakt halten, aber auch die körperliche Untersuchung, sind vertrauensfördernd und erhöhen die Zufriedenheit der PatientInnen (Bundesärztekammer 2011).

Zusammenfassend gilt, dass das TherapeutIn-PatientIn-Verhältnis eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Placebo-Effekts einnimmt. Es bleibt festzuhalten, dass es „keine therapeutische Maßnahme ohne einen potenziellen Placebo-Effekt gibt“ (Bundesärztekammer 2011, S. 171) und dass dessen Maximierung unter Berücksichtigung aufgeführter Aspekte möglich und anzustreben ist.

1.4 Die Neurobiologie der Placebo-Reaktion

Dass Placebo-Reaktionen nicht nur psychische „Effekte“ sind, sondern diesen auch neurobiologische Korrelate zu Grunde liegen, ist spätestens seit Levines Arbeit von 1978, in der postoperative Placebo-Analgesie durch Naloxon-Gabe antagonisiert werden konnte, bewiesen. Er konnte im Umkehrschluss zeigen, dass endogene Opioide an der Vermittlung der Placebo-Analgesie beteiligt sind (Levine et al. 1978).

Bis heute konnte jedoch trotz einiger Bemühungen kein einheitlicher neurobiologischer Mechanismus, der die Vermittlung der Placebo-Reaktionen ausreichend erklärt, nachgewiesen werden. Vielmehr deutet sich an, dass manifolde neurobiologische Prozesse an der Vermittlung beteiligt sind und je nach „Syndrom“ in unterschiedlicher oder auch ähnlicher Kombination interagieren. Über körpereigene Regulationsmechanismen können Placebos auf Abläufe im Organismus Einfluss nehmen und biochemische sowie elektrophysiologische Effekte erzielen. Die bedeutendsten Forschungsergebnisse liegen weiterhin für die Placebo-Analgesie vor. In der jüngsten Vergangenheit konnten jedoch auch erste Nachweise für Morbus Parkinson, Angststörungen, Immunmodulation und weitere Krankheitsbilder erarbeitet werden (Benedetti 2008; Bundesärztekammer 2011; Enck und Klosterhalfen 2012).

Bildgebende Befunde aus fMRTs und PET-Scans zeigen, dass unterschiedliche Areale des Zentral-Nerven-Systems (ZNS) je nach Art der Placebo-Reaktion aktiviert sind,

auch mit einer Tendenz dahingehend, ob diese eher assoziativen Ursprungs sind oder kognitiv stimuliert sind. Ganz allgemein wird konstatiert, dass bei der assoziativ ausgelösten Placebo-Reaktion, im speziellen den Lernvorgängen der klassischen Konditionierung, eher subcortikale Areale, evolutionär älter, beteiligt sind. Tierexperimentell waren vorrangig Hirnstamm, Corpora amygdaloidea (Am), Hypothalamus und insulärer Kortex, sogenannte Bottom-Top-Prozesse, bei konditionierten Reaktionen hervorzuheben. Wobei die Amygdala vorwiegend modifizierend auf die „Verarbeitung“ des somatischen Inputs bei der Kopplung von unkonditioniertem Reiz (UCS) und konditioniertem Reiz (CS) (Aquisitionsphase) einwirkt. Der Hypothalamus bewirkt hingegen im Verlauf die biophysiologische Reaktion, also die konditionierte Placebo-Reaktion. Der insuläre Kortex scheint besonders bei konditionierten Immunantworten eine übergeordnete Rolle zu spielen (Fricchione und Stefano 2005).

Erwartungsabhängige Placebo-Reaktionen laufen führend im dorsolateralen prefrontalen Kortex (DLPFC), Gyrus cinguli (ACC), in der Corpora amygdaloidea (Am) und im periaqueductalen Grau (PAG) ab. Erwartungen und Antizipation sind stark mit Belohnungsmechanismen im prefrontalen Kortex gekoppelt, welche wiederum Einfluss auf das Erleben und Verhalten des Individuums ausübt (de la Fuente-Fernandez, Raul und Stoessl 2004; Fiorillo et al. 2003).

Wie schon zuvor erwähnt finden weder assoziative noch kognitive Mechanismen isoliert statt, sondern treten meist kombiniert auf und bedingen sich wechselseitig, was in neurobiologischen Korrelaten widerspiegelt wird. An den verschiedenen Erscheinungsformen der konditionierten Placebo-Reaktion sind auch weitere Hirnareale beteiligt, deren Zusammenspiel bisher nicht endgültig geklärt ist (Bundesärztekammer 2011). Daneben finden sich auch Korrelate auf der Ebene peripher physiologischer Prozesse, wie z.B. die Freisetzung endogener Substanzen (Bundesärztekammer 2011; Enck et al. 2013; Finniss et al. 2010).

Im Folgenden wird auf die Forschungsergebnisse zu den spezifischen neurobiologischen Korrelaten von Placebo-Reaktionen bei Schmerz, Angststörungen und Immunantwort, in Anlehnung an Benedetti eingegangen. Eine Übersichtstabelle findet sich anschließend.

Placebo-Analgesie kann sowohl durch konditionierte, als auch erwartungsabhängige Mechanismen erzielt werden. Von diesem Wissen ausgehend konnte in mehreren durch fMRTs, PET-Scans und molekulare Bildgebung unterstützten Studien gezeigt werden, dass verbal suggerierte Placebo-Analgesie zu erhöhter Konzentration von μ -Agonisten (z.B. Remifentanyl) und Aktivität im DLPFC, ACC, Nucleus accumbens und im insulären

ren Kortex führt (Benedetti 2008; Benedetti und Amanzio 2013; Enck et al. 2013; Petrovic et al. 2002).

Im Resultat ergibt sich eine zentrale Schmerzwahrnehmungsmodulation und eine, über deszendierende Bahnen im Rückenmark ziehende, periphere Hemmung der Schmerz-sensibilität (Eippert et al. 2009).

Dass auch konditionierte Placebo-Analgesie durch endogene Opioide vermittelt wird, konnte Benedetti zeigen. In einer Studie zu Placebo-Analgesie bei ischämischem Armschmerz konnten sowohl konditionierte als auch verbal suggerierte Placebo-Reaktionen durch Naloxon-Gabe antagonisiert werden (Amanzio und Benedetti 1999).

Im ventromedulären Kern des Hypothalamus wird die konditionierte Reaktion dann evoziert (Pacheco-López et al. 2005).

Als weiterer Neurotransmitter ist Cholezystokinin (CCK) an Placebo-Reaktionen bei Schmerzen beteiligt. Über pronozizeptive Systeme wirkt CCK dem schmerzhemmenden opioiden System entgegen (Benedetti 1996). In einer weiteren Studie konnte Benedetti zeigen, dass durch die Blockierung des CCK-Rezeptors mittels Proglumide antinozizeptive Placebo-Reaktionen potenziert werden können (Benedetti et al. 1995).

Auch der Thalamus als schmerzmodulierende Schaltstelle ist bei Placebo-Analgesie beteiligt. Bildgebend konnte Placebo-vermittelt eine geringere Aktivität nachgewiesen werden (Price et al. 2007).

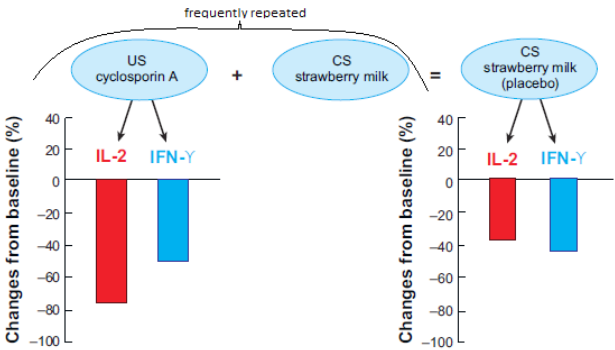
Wesentlich weniger Erkenntnisse sind aktuell zu neurobiologischen Mechanismen der Placebo-Reaktion bei Angst und Nervosität bekannt.

Der Anblick unangenehmer Bilder löste bei PatientInnen, die erwarteten, ein angstlösendes Benzodiazepin (Midazolam) zu erhalten signifikant weniger Ängste aus, als bei solchen, die erwarteten, einen Benzodiazepin-Antagonisten (Flumazenil) zu erhalten. In fMRT Bildern konnten hierbei Perfusionsveränderungen in ACC und DLPFC ähnlich der Placebo-Analgesie dargestellt werden (Petrovic et al. 2005). Schlussfolgernd werden korrespondierende Mechanismen bei Placebo-Reaktionen in Bezug auf Angst und Schmerz angenommen (Benedetti 2008; Elsenbruch et al. 2012).

Bisher wird angenommen, dass Placebo-Reaktionen, die auf immunologische Prozesse Einfluss nehmen, unterbewusst ablaufen. Tierexperimentell konnte Ader zeigen, dass sowohl Immunsuppression als auch Anti-Körper-Produktion nach primärer Therapie mit einem Verum konditionierbar sind (Ader und Cohen 1982; Ader et al. 1993). Auf den Menschen übertragen zeigten gesunde Teilnehmer einer randomisierten klinischen Studie (RCT) mit Cyclosporin A als unkonditioniertem Stimulus eine ausgeprägte konditionierte Reaktion. Laborchemisch konnte eine verminderte Expression von

Interleukin-2- (IL-2) und Interferon- γ -(IFN- γ) mRNA, IL-2- und IFN- γ -Sekretion und Lymphozyten-Proliferation nachgewiesen werden (Goebel et al. 2002).

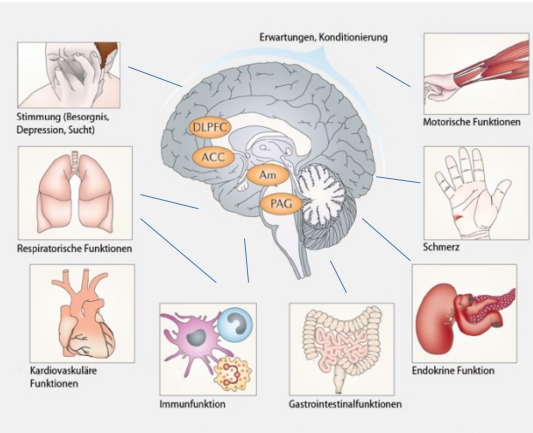
Abbildung 1.3 Immunmodulation mittels konditionierter Placebo-Reaktion



Anmerkung 1: Wiederholte Verabreichung von immunsuppressiv kompetenten Cyclosporin A (US=unkonditionierter Reiz) in Kombination mit Erdbeermilch (CS=konditionierter Reiz) führt zu einer konditionierten Placebo-Reaktion, sodass die alleinige Placebo-Gabe ausreicht, um die IL-2- und INF- γ -Sekretion zu hemmen. Modifiziert nach (Benedetti 2008).

Trotz intensiver Forschung sind auf diesem Feld weiterhin viele Fragen offen. Zusätzliche Untersuchungen sind notwendig, um größere Einblicke in die Mechanismen hinter den Placebo-Reaktionen zu erlangen und diese für die PatientInnen nutzbar zu machen.

Abbildung 1.4 Übersicht der neurobiologischen Mechanismen und zugehöriger Organsysteme



	Mechanismus
Schmerz	Aktivierung des endogenen opioidergen und dopaminergen Systems (Placebo), Aktivierung von Cholezystokinin und Deaktivierung des dopaminergen Systems (Nocebo).
Parkinson	Zunahme der dopaminergen Neurotransmission im Striatum, Veränderungen der neuronalen Aktivität in Basalganglien und Thalamus.
Depression	Veränderungen der metabolischen Aktivität in verschiedenen Hirnregionen, zum Beispiel cingulo-frontal und im ventralen Striatum.
Angst	Veränderungen der metabolischen Aktivität im anterioren cingulären und orbitofrontalen Kortex, Assoziation der Placeboresponse mit Polymorphismen in Genen für Serotonintransporter und Tryptophanhydroxylase 2.
Abhängigkeit/Sucht	Veränderung der metabolischen Aktivität in verschiedenen Hirnregionen.
Kardiovaskuläres System	Veränderung von zum Beispiel β -adrenerger Aktivität.
Respiratorisches System	Konditionierung von Opiatrezeptoren im respiratorischen System.
Immunsystem	Konditionierung von Immunmediatoren (z. B. Interleukin2, Interferon γ , Lymphozyten). Konditionierung von antihistaminergen Effekten bei allergischer Rhinitis.
Endokrines System	Konditionierung von Hormonausschüttungen (z. B. Wachstumshormone, Kortisol etc.)

Anmerkung 1: Verkürzte Zusammenfassung einiger neurobiologischer Mechanismen modifiziert nach (Bingel 2014).

1.5 Einflussfaktoren der Placebo-Reaktion oder Placebo-Responder

Als Placebo-Moderatoren werden in Anlehnung an Enck und Klosterhalfen Einflüsse bezeichnet, die versuchen zu erklären, wie und warum „identische“ Placebo-Intervention bei verschiedenen Menschen unterschiedliche Effekte erzielen (Enck und Klosterhalfen 2012).

In der aktuellen Placebo-Forschung herrscht ein reges Interesse an der Erforschung moderierender Variablen, um darüber zum einen Placebo-Mechanismen noch besser zu verstehen, zum anderen die erfolgreiche therapeutische Nutzung der Placebo-Reaktion zu maximieren bzw. individualisieren. Leider ist bis heute der Kenntnisstand auf diesem Gebiet noch sehr unvollständig und befindet sich auf Grund mangelnder Daten, bzw. unzureichender Methodik noch in den Kinderschuhen (Bundesärztekammer 2011; Geers et al. 2005; Rief et al. 2008).

Nahezu alle zu Grunde liegenden Erkenntnisse stammen von sog. Placebo-Respondern, also Menschen, die besonders gut auf Placebo-Intervention ansprechen, welche in den gängigen placebo-kontrollierten Studien selektiert werden. Jedoch variiert ihre Rate sehr stark und kann bisher nicht vorausgesagt werden (Bingel et al. 2011a; Bundesärztekammer 2011). Schon in der frühen Placebo-Forschung wurde versucht, gewisse Placebo-Persönlichkeiten zu ermitteln, um an diesen Vorhersagen über etwaige Reaktionsstärken nach Placebo-Intervention abhängig vom Persönlichkeitstyp (als Prädiktor) treffen zu können. Es konnten jedoch keine Responder-„Persönlichkeit“ ermittelt werden und Prädiktorvariablen wie Suggestibilität, Selbstbewusstsein oder Introvertiertheit konnten nicht als solche bestätigt werden (Moerman 2002b; Peters 2001).

In aktuelleren Forschungsergebnissen konnten Geers et al. jedoch aufzeigen, dass damalige Ergebnisse unter anderem methodischen Mängeln und der Nicht-Berücksichtigung der zusätzlich einfließenden äußerlichen Umstände geschuldet waren. In Studien von 2005 und 2007 konnten sie zeigen, dass optimistische und auch pessimistische Einstellungen, unter Berücksichtigung weiterer Einflüsse, als Moderatoren Placebo-Reaktionen beeinflussen konnten. Die weit verbreitete Annahme, dass eine optimistische Einstellung dem therapeutischen Setting und dem Krankheitsverlauf gegenüber positiven Einfluss auf den Genesungsprozess ausübt, sowie konträr bei pessimistischer Einstellung, konnte demnach auch in Bezug auf Placebo-Reaktionen bestätigt werden (Geers et al. 2005; Geers et al. 2007).

Weitere Mediatoren, die als Prädiktoren teilweise erforscht wurden, denen jedoch auch keine klare Funktion nachgewiesen werden konnte, sind Alter und Geschlecht. Zwar wurde deutlich, dass besonders junge Kinder einen höheren Placebo-Effekt aufzeigen als Heranwachsende und diese wiederum als Erwachsene, eine Vorhersage des zu erwartenden Effekts gemäß dem Alter der ProbandInnen gelang jedoch nicht (Enck und Klosterhalfen 2012). Auch die Trennung nach Geschlechtern brachte keine weitreichenden Ergebnisse. Aslaksen konnte zwar zeigen, dass Menschen, denen Heterosuggestion durch das andere Geschlecht zu Teil wurde, höhere Response-Raten zeigten als bei gleichgeschlechtlicher Interaktion, eine eindeutige Zuordnung bestimmter Placebo-Reaktionen oder deren Wirkmechanismen zum jeweiligen Geschlecht gelang bisher jedoch auch nicht (Aslaksen et al. 2007).

Mit fortschreitender technischer Entwicklung und verbesserten diagnostischen Möglichkeiten wurden auch spezifischere Prädiktoren in Erwägung gezogen. Beispielsweise konnten ansteigende Endorphin-Werte im Plasma, sowie Aktivität in spezifischen Hirnregionen bei Respondern im Gegensatz zu Non-Respondern festgestellt werden (Benedetti und Colloca 2003; Lipman et al. 1990; Petrovic et al. 2002). Auch genetische Unterschiede werden als Prädiktoren in Erwägung gezogen und brachten in ersten Studien positive Ergebnisse (Furmark et al. 2008; Hall und Kaptchuk 2013).

Gerade auch soziale Faktoren haben mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Einfluss auf die Placebo-Reaktion. Vor diesem Hintergrund werden die in Fragestellung H2 untersuchten Faktoren, persönliche Einstellungen und Vorerfahrungen, als mögliche Prädiktoren einer Placebo-Reaktion im Folgenden einzeln dargestellt.

1.5.1 Einstellungen

Psychologisch wird Einstellung als erfahrungsbasierter Bereitschaftszustand bezeichnet, anhand dessen Situationen und Objekte individuell als positiv oder negativ bewertet werden (Triandis 1975).

Die Einstellung eines Individuums gegenüber einer Situation oder einem Objekt wirkt sich auf die dargebotene Reaktion aus. Nach dem Konzept des geplanten Handelns von Ajzen ist die Einstellung einer Person eine relevante Vorhersagevariable für deren Handeln (Ajzen 1985). Weitere, auf die Reaktion des Individuums einfließende „Variablen“ sind die einwirkenden sozialen Normen und die Erwartung an die Umsetzbarkeit des Verhaltens (Aronson et al. 2008).

Auch den Einstellungen gegenüber Therapieformen und Medikamenten konnte ein Einfluss auf Placebo-Effekte nachgewiesen werden. So konnten Linde et al. zeigen, dass

eine positive Einstellung zu Akupunktur sich dementsprechend auf den Therapieerfolg auswirkte (Linde et al. 2007). In einer anderen Arbeit wurde gezeigt, dass Bedenken gegenüber spezifischen Medikamenten vor deren Einnahme sich dementsprechend im Behandlungsverlauf widerspiegeln, dass Nocebo-Reaktionen begünstigt wurden (Nestoriuc et al. 2010). So bietet das Konzept des geplanten Handelns zumindest einen logischen Erklärungsansatz für den Einfluss der persönlichen Einstellungen auf die meist unbewusst ablaufenden Placebo-Reaktionen. Demgegenüber stehen Arbeiten, die keine signifikanten Placebo-Reaktionen durch eine der Intervention gegenüber positiven prätherapeutischen Einstellung belegen konnten (Lewith et al. 2002; White et al. 2005).

Lewith et al. überprüften in einer randomisiert, kontrollierten Studie in wie weit positive Einstellungen gegenüber alternativen Heilmethoden einen positiven Einfluss auf den Behandlungserfolg einer homöopathischen Medikation zur Behandlung asthamatischer Beschwerden inne hat. Es konnte kein signifikanter Einfluss durch positive Einstellungen gegenüber alternativen Heilmethoden festgestellt werden (Lewith et al. 2002). Ähnliche Ergebnisse konnte auch White in einer randomisierten klinischen Studie zu chronischen Nackenschmerzen zeigen. Auch in dieser Studie hatten positive Einstellungen zu alternativen Heilmethoden keinen Einfluss auf die Behandlungswirksamkeit der angewendeten Akupunktur (White et al. 2005). In beiden Studien wurde die „Attitudes toward Alternative Medicine Scale (AAMS)“ zur Erfragung der Einstellung gegenüber alternativen Heilmethoden verwendet. Im Unterschied zu den Studien von Linde und auch Nestoriuc waren diese Fragebögen zur Erfassung der Einstellung der Probanden bzgl. der jeweils angewandten Intervention bei White und Lewith unspezifisch und allgemein gehalten, was die Widersprüchlichkeit der Befunde erklären könnte, wie im Folgenden erläutert wird.

Nach dem unter anderem auch von Ajzen miterarbeiteten Korrespondenzprinzip korreliert die Größe des durch persönliche Einstellung zu erzielenden Effekts mit der Spezifität, mit der diese erfragt wird (Ajzen und Fishbein 1977). Da sowohl bei Lewith als auch bei White die Einstellung gegenüber der angewandten Intervention nicht spezifisch erfragt wurde, sondern Einstellungen zu alternativen Heilmethoden im Allgemeinen, stellt dies eine mögliche Erklärung für fehlende Effekte dar. Weiterhin muss hinterfragt werden, ob bei Studien zu alternativen Heilmethoden nicht überproportional viele Menschen mit einer positiven Grundeinstellung diesen gegenüber teilnehmen. Einen Selektionseffekt, der eine verminderte Darstellbarkeit der Effekte durch prä-interventionelle Einstellungen bedingt, wäre die Folge.

Insgesamt sind empirische Daten zu durch Einstellungen beeinflussten Placebo-Reaktionen bisher rar und teilweise mit methodischen Schwächen behaftet. Intensivere Forschung wäre nötig, um eindeutigere Aussagen treffen zu können (Klinger et al. 2010). Abschließend ist zu erwähnen, dass persönliche Einstellungen zu Situationen und Objekten vielfach durch Vorerfahrungen mit diesen geprägt sind und Erfahrungen auch durch zuvor bestehende Meinungen eingefärbt werden. Eine exakte Trennung ist demnach selten möglich (Ajzen 2001). Wie schon für persönliche Einstellungen wird angenommen, dass auch Vorerfahrungen eine moderierende Rolle bei der Entstehung von Placebo-Reaktionen spielen.

1.5.2 Vorerfahrungen

Als Vorwissen wird jegliches Wissen zu einer bestimmten Sache bezeichnet, dass besteht bevor man sich näher mit dieser beschäftigt oder sich über diese weitergehend informiert (Duden - Die deutsche Rechtschreibung 2013). Die Vorerfahrungen einer Person sind dementsprechend, angelehnt an die Definition von Vorwissen, die Gesamtheit aller von diesem Individuum erlebten Momente und gewonnen Kenntnisse in Bezug auf ein erneut bevorstehendes Ereignis.

Übertragen auf die Vorerfahrungen eines Individuums zu medizinischen Interventionen sind alle vorab wahrgenommenen Ereignisse, die sich auf die Erkrankungsentwicklung auswirkten, einzubeziehen. Hierzu zählen zum Beispiel der Erfolg bzw. Misserfolg schon erfahrener Behandlungen, Nebenwirkungen von Medikamenten oder auch an anderen Personen beobachtete Reaktionen. Es ist daher einleuchtend, dass Vorerfahrungen auch einen wichtigen Einfluss auf Placebo-Reaktionen haben und damit die Wirkung der medizinischen Intervention insgesamt beeinflussen (Kessner et al. 2013).

Positive sowie negative Erfahrungen gelten nach dem lerntheoretischen Modell als positive bzw. negative Prädiktoren für eine Placebo-Reaktion (Colloca und Benedetti 2006). Placebo-Reaktionen, die durch Vorerfahrungen erzeugt werden, sind häufig das Produkt von Konditionierungseffekten, wie Voudouris et al. oder auch Colloca in Studien zu Placebo-Analgesie zeigen konnten (Voudouris et al. 1985; Colloca und Benedetti 2006).

So zeigten z.B. ProbandInnen, die durch Anwendung einer als analgetisch wirksam beworbenen Creme positive Erfahrungen in Bezug auf experimentell erzeugten Schmerz machten, in einer erneuten Anwendung des Schmerzreizes unter Anwendung derselben Creme signifikant größere Schmerzreduktion, als ProbandInnen mit negativer Wirkungserfahrung (Voudouris et al. 1985). Auch außerhalb der Placebo-Analgesie konnten mittels wirksamer Vorbehandlungen konditionierte Placebo-Reaktionen erzielt werden,

z.B. verbesserte Immunsuppression nach Cyclosporin A-Vorbehandlung (Goebel et al. 2002), reduzierte Aktivität im Ncl. Subthalamicus bei Morbus Parkinson (Benedetti et al. 2004b) und veränderte Hormonausschüttung von Somatotropin (GH) und Cortisol (Benedetti et al. 2003).

Dieser Effekt ist, anders als bei den persönlichen Einstellungen, nicht so stark auf die eigentliche Intervention spezifiziert. So konnten Kessner et al. zeigen, dass die durch Vorerfahrung ausgelösten Placebo-Reaktionen nicht an die Verabreichung eines spezifischen Medikaments gebunden sind, sondern auch auf andere medizinische Interventionen übertragbar sind. Dieser Mechanismus wird als „Carry-over-Phänomen“ bezeichnet (Kessner et al. 2013). Wie allgemein dieser Mechanismus übertragbar ist, bleibt weiter zu erforschen. Als eine wichtige Erkenntnis bleibt festzuhalten, dass versucht werden kann, positive Wirkerfahrungen mit einer spezifischen Therapie in andere Therapieoptionen mit einfließen zu lassen.

Placebo-Reaktionen, die auf Vorerfahrungen beruhen können ähnlich wie konditionierte Placebo-Reaktionen auch langfristige Wirkungserfolge erzielen, sind aber in ihrer Persistenz abhängig von der Anzahl der vorausgegangenen qualitativ gleichartigen Erfahrungsmomente, wie in Kapitel 1.3.1 schon dargestellt. Je häufiger die Person einen positiven „Lernprozess“ durchlaufen hat, desto höher ist die Placebo-Reaktion und deren Dauer (Colloca et al. 2010). Quessy et al. konnten in einer Arbeit zeigen, dass Placebo-Effekte in der Kontrollgruppe stärker ausfallen, wenn die Studiendauer einen längeren Zeitraum umfasst (Quessy und Rowbotham 2008). Damit besteht eine Assoziation zwischen der Menge an Vorerfahrungen der PatientInnen und deren Auswirkungen auf die Placebo-Reaktion.

Neben konditionierungs-induzierten Effekten, die als eine Art Vorerfahrung Placebo-Reaktionen erzielen, kann auch Lernen am Modell gesteigerte Effekte hervorrufen. So müssen Individuen die Erfahrung nicht persönlich erleben und können dennoch, wie Colloca zeigt, über soziale Beobachtungen von Placebo-Reaktionen profitieren (Colloca und Benedetti 2009).

Zusätzlich entstehen unter anderem aus den gesammelten Erfahrungen einer Person ihre persönlichen Einstellungen, aus denen sich wie zuvor dargelegt auch wieder Placebo-Reaktionen generieren können (Ajzen 2001). Vorerfahrungen können auf verschiedenen Ebenen Placebo-Reaktionen auslösen und gleichfolgend Wirksamkeitserfolge medizinischer Interventionen modulieren.

Da jeder Mensch über eine individuelle medizinische Vorgeschichte verfügt und Vorerfahrungen gesammelt hat, bietet dieses Wissen einen möglichen Ansatzpunkt, Placebo-Reaktionen klinisch nutzbar zu machen (Colloca und Miller 2011a).

Unter Berücksichtigung der persönlichen Erfahrungen sollten möglichst Interventionen gewählt werden, die auch in der Vorgeschichte positiv konnotiert erinnert werden, um möglichst große Effekt zu erzielen (Klinger et al. 2010). Auch bleibt zu erwägen, Top-Down Therapie-Regime zu wählen, bei denen zu Therapiebeginn hochpotent behandelt wird und im Verlauf eine Reduktion vorgenommen wird. Wie Kessner et al. beschreiben ist zu erwarten, dass sich bei erfolgreichem Therapiestart die positive Wirkerfahrung vorteilhaft auf die weitere Behandlung auswirkt (Kessner et al. 2013). Auch in der klinischen Forschung könnte die Einbeziehung der Vorerfahrung der ProbandInnen zur genaueren Vorhersage der Wirkerfolge genutzt werden (de la Fuente-Fernández, R 2012).

1.5.3 Zusammenfassung Placebo-Einflussfaktoren

Abschließend lässt sich über die Einflussfaktoren festhalten, dass eine optimistische oder pessimistische Grundhaltung, Vorerfahrungen der PatientInnen und ihre persönliche Einstellung psychologische Faktoren sind, denen wissenschaftlich nachgewiesen werden kann, dass sie die Placebo-Reaktion beeinflussen. Dies muss, wie zuvor beschrieben, eingeschränkt betrachtet werden, da durch weitere äußere Einflüsse, sogenannte Umwelteinflüsse, erwähnte Faktoren unterschiedliche Gewichtung erfahren. Zur Maximierung der Therapieerfolge könnte demnach unter Berücksichtigung dieser Annahme, beitragen, dass eine positive Grundhaltung bei den PatientInnen gefördert wird, diesen zusätzlich mit größt möglicher optimistischer Art begegnet wird, individuelle Vorerfahrungen besonders in Bezug auf ihre Krankheitsgeschichte berücksichtigt werden und persönliche Einstellungen zu unterschiedlichen Intervention deren Auswahl beeinflussen.

Die weitere Erforschung aussagekräftiger und präziser Prädiktoren für Placebo-Reaktionen ist sowohl für die Placebo-Forschung, zum besseren Verständnis von Mechanismen und Einflussfaktoren, als auch für die klinische Praxis, in der eine spezifischere Anwendung für die PatientInnen möglich würde, weiterhin notwendig und von großer Relevanz.

1.6 Klinische Relevanz des Placebo-Effekts

In der frühen Geschichte des Placebo diente dieses den damaligen HeilerInnen im Wesentlichen als Täuschungsmittel in Form von Senfpulver oder Milchzucker, um bei geringen Heilungsmöglichkeiten den PatientInnen zu genügen (Kerr et al. 2008; Enck et al. 2009). Im weiteren Verlauf der medizinischen Geschichte entwickelte sich das Placebo zu einer wichtigen Stütze der evidenzbasierten Medizin als Kontrollinstanz in der kontrollierten, klinischen Therapieforschung (Kaptchuk 1998).

Mit Intensivierung der spezifischen Placebo-Forschung, die besonders in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen hat, warfen neue Erkenntnisse zu Mechanismen und neurobiologischen Effekten der Placebo-Reaktion Fragen zu den aktuell gültigen Studiendesigns und deren allgemeiner Gültigkeit auf (Doering und Rief 2012a; Bingel et al. 2011a; Enck et al. 2011).

Auch seine Relevanz im therapeutischen Alltag hat sich durch das bessere Verständnis zu Wirkungsweise und Wirkstärke der Placebo-Reaktionen deutlich verschoben (Klinger et al. 2010).

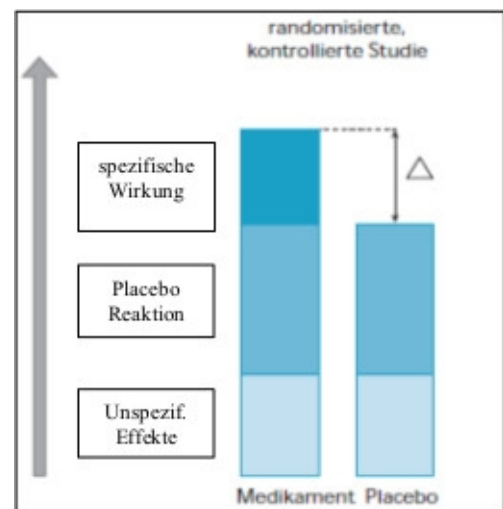
Im Folgenden wird auf diese Bereiche im Einzelnen eingegangen, wobei größeres Augenmerk auf die Placebo-Reaktion im therapeutischen Alltag und damit verbundene Aussichten gelegt wird.

1.6.1 Placebo-Reaktion und klinische Forschung

Der Weg von der eminenz-dominierten Medizin hin zu einer evidenz-basierten Medizin (EbM) wurde im Wesentlichen durch randomisierte Placebo-kontrollierte Studien (RCTs) geebnet. Evidenz wird in diesem Zusammenhang als Zeugnis oder Beweis bewertet, englisch „evidence“, und bezieht sich auf die Berücksichtigung von Erkenntnissen und Informationen aus wissenschaftlichen Studien oder gesammelten klinischen Daten (Bundesärztekammer 2011). Nach Sacket bezeichnet es im klassisch Sinne den „Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in Verbindung mit der individuellen klinischen Erfahrung [der TherapeutInnen] bei der medizinischen Versorgung einzelner [PatientInnen]“ (Sackett et al. 2007, S. 1).

Zur Ermittlung wirksamer therapeutischer Interventionen, besonders bei Medikamentenprüfungen, werden seit Mitte des 20. Jhdt. immer mehr Placebo-kontrollierte, dop-

Abbildung 1.5 Schema des additiven Modells



Anmerkung 1: Illustration des additiven Modells modifiziert nach (Enck und Klosterhalfen 2012).

peltblinde randomisierte Studien eingesetzt und gelten mittlerweile als anerkannter „Goldstandard“ (Doering und Rief 2012a). Aktuell werden jedes Jahr ca. 10000 Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt (Enck et al. 2009). RCTs beinhalten meist eine Verum- und eine Kontroll-Gruppe. Probanden, die an RCTs teilnehmen, werden zufällig den jeweiligen Gruppen zugewiesen (Randomisierung), sodass eventuell beeinflussende Variablen, wie z.B. Alter oder Geschlecht gleichmäßig verteilt sind. Doppelte Verblindung bedeutet, dass weder ProbandInnen noch VersuchsleiterInnen, bzw. StudienärztInnen darüber informiert sind, welche Person sich in welcher Gruppe befindet. Dadurch wird gewährleistet, dass keine unterschiedlichen Erwartungseffekte bzgl. der eingesetzten Therapie entstehen oder Beobachtereffekte seitens der VersuchsleiterInnen auftreten. Kann in der Verum-Gruppe eine statistisch relevante Besserung der Symptome erzielt werden, beweist dies die Überlegenheit der zu überprüfenden therapeutischen Intervention (Bundesärztekammer 2011; Doering und Rief 2012a; Kirsch 2013). Die dieser Herangehensweise zu Grunde liegende theoretische Annahme wird mit dem additiven Modell beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass sich der therapeutische Effekt einer Intervention aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt, welche addiert werden können (Enck et al. 2013). Der Therapie-Effekt der Verum-Gruppe besteht aus der spezifischen Wirksamkeit des eingesetzten Verums und daneben aus sog. unspezifischen Faktoren (Benedetti et al. 2004a). Zu den unspezifischen Reaktionen gehören wie beschrieben der natürliche Krankheitsverlauf, Regression zur Mitte und andere Bias. Darüber hinaus gehört dazu jedoch auch die eigentliche Placebo-Reaktion, welche wiederum aus Erwartungseffekten, sowie konditionierten Reaktionen entsteht (Finniss et al. 2010). Das therapeutische Setting und die TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung kann diese weiterhin beeinflussen (Kelley et al. 2009).

Der Therapie-Effekt der Kontrollgruppe besteht nur aus den unspezifischen Effekten und der Placebo-Reaktion. Unter der Annahme, dass diese Effekte in beiden Gruppen gleich ausgeprägt und unabhängig voneinander sind, kann die spezifische Komponente des Verums durch einfache Subtraktion der Effektstärken ermittelt werden (Kirsch 2000; Hegerl und Mergl 2010) (siehe Abbildung 1.5).

Das additive Modell besitzt demzufolge fundamentale Bedeutung für das Design der RCTs. Die Validität der erzielten Studienergebnisse, hängt von der Richtigkeit dieser Annahme ab (Doering und Rief 2012a). Die Validität einer Studie beschreibt die Gültigkeit der Studienergebnisse. Sie wird unterteilt in interne Validität und externe Validität (siehe Abbildung 1.6). Trifft die Annahme des additiven Modells, also insbesondere die

Gleichheit der unspezifischen Effekte in beiden Gruppen nicht zu, so ist die Gültigkeit der Studienergebnisse nicht gewährleistet (Bundesärztekammer 2011).

Neue Studienergebnisse, insbesondere der experimentellen Placebo-Forschung und die Auswertung größerer Metaanalysen, haben jedoch Zweifel an diesen Annahmen aufkommen lassen (Enck et al. 2011; Enck und Klosterhalfen 2013; Rief et al. 2011).

Um diesen Zweifeln Rechnung zu tragen und spezifischere Placebo-Forschung zu ermöglichen, haben Rief und Doering das Expectancy Optimized Trials (EXOT)-Design, welches auch Grundlage für die vorliegende Arbeit ist, entwickelt. Das EXOT-Design beinhaltet im Gegensatz zu den herkömmlichen RCTs nicht zwei sondern vier Studienarme, wobei zusätzlich zu den üblichen Verum- und Placebo-Kontroll-Gruppen eine offene Verum-Gruppe und eine natürliche Verlaufs-Gruppe in die Untersuchung integriert sind. In der offenen Verum-Gruppe wissen die ProbandInnen, dass sie zu 100%, gemäß dem klinischen Alltag, das Verum-Präparat erhalten. In der natürlichen Verlaufsgruppe durchlaufen die ProbandInnen die Studie ohne jegliche Intervention. Die Zuweisung zu den 4 Gruppen geschieht genau wie bei herkömmlichen RCTs randomisiert. Auf diese Weise lassen sich additive Effekte und Placebo-Reaktionen besser voneinander abgrenzen, im Einzelnen besser erforschen und die klinische Relevanz der medizinischen Intervention insgesamt genauer erfassen (Doering und Rief 2012a).

Abbildung 1.6 Definition Validität

Validität	Gültigkeit der Studienergebnisse
	Interne Validität (Ceteris paribus-Validität): Studienergebnis geht auf keine anderen Einflussgrößen als die gewählte Intervention zurück (keine Alternativerklärungen)
	Externe Validität: Studienergebnis ist auf ein größeres Kollektiv (z. B. Patientengruppen) sowie andere Untersuchungsbedingungen (Ort, Zeit, Setting) verallgemeinerbar

Anmerkung 1: Interne und externe Validität modifiziert nach (Bundesärztekammer 2011).

1.6.2 Placebo-Reaktion und klinische Praxis

Lange Zeit wurde der Placebo-Effekt allgemein als ein “abergläubisches” Phänomen betrachtet, welches durch Täuschung der PatientInnen in Fällen, in denen keine effektive Therapie zur Verfügung stand, zu deren Besänftigung führte (Kerr et al. 2008; Klinger 2007).

Selbst obwohl der Placebo-Effekt entscheidend zum Aufschwung der modernen, evidenzbasierten Medizin beigetragen hat, wird er weiterhin meist als therapeutisch ineffizientes, zu vernachlässigendes Phänomen betrachtet. Generell besteht das Bestreben, ihn in der klinischen Forschung als unerwünschten, sogenannten „Störfaktor“ zu mini-

mieren, um die Wirkung des Verums genauer bestimmen zu können (Doering und Rief 2012a).

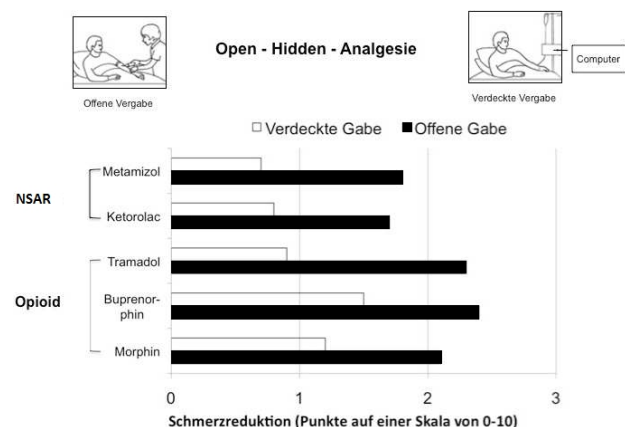
Anders als in der klinischen Forschung steht im klinischen Alltag jedoch die Genesung der PatientInnen im Vordergrund. Hierzu sollte der maximal zu erzielende Effekt, der die Genesung der PatientInnen vorantreibt, angestrebt werden. Auch wenn Placebo-Effekte, die in der experimentellen, spezifischen Placebo-Forschung an gesunden ProbandInnen erzielt wurden, in klinischen Studien mit PatientInnen nicht mit gleicher Effektivität reproduziert werden konnten (Vase et al. 2009), so ist es doch in mehreren klinischen Studien gelungen, substantielle therapeutische Effekte durch Placebo-Intervention zu belegen (Amanzio et al. 2001; Finniss et al. 2010; Rief et al. 2008). Die meisten Erkenntnisse stammen auch auf diesem Feld aus der Placebo-Analgesie, deren substantielle Wirksamkeit von Vase et al. in einer Metanalyse bestätigt werden konnte (Vase et al. 2009). Doch ebenso in Bezug auf andere Erkrankungen konnte die klinische Effektivität der Placebo-Intervention in unterschiedlichen Arbeiten gezeigt werden. So erreichten z.B. Lee et al. in einer Studie mit PatientInnen, die an einem viralen Infekt litten unter Placebo-Behandlung eine signifikante Reduktion der Hustensymptomatik (Lee et al. 2005) und Preston et al. stellten die antihypertensive Wirkung der Placebo-Intervention dar (Preston et al. 2000).

Aber nicht nur die Anwendung einer Placebo-Intervention als solche kann eine Placebo-Reaktion hervorrufen. Besonders erwartungsinduzierte Placebo-Reaktionen können über den psychosozialen Kontext, wie zuvor dargestellt, ohne eigentliche Placebo-Intervention, initiiert werden (Klinger et al. 2010). So führt die „offene“ Darreichung hochpotenter analgetischer Medikamente, bei der diese mit verschiedenen Sinnen wahrgenommen werden können, im Gegensatz zu ihrer

„verdeckten“ Gabe gemäß dem „Open-Hidden-Paradigma“ zu einer deutlich stärkeren Wirkung (Colloca et al. 2004)(siehe Abbildung 1.7).

Die medikamentöse analgetische Wirkung setzt sich dementsprechend aus einer pharmakologischen und einer psychologischen Komponente zusammen, wobei die Placebo-

Abbildung 1.7 Vergleich der Open- vs. Hidden -Analgesie



Anmerkung 1: Vergleich analgetischer Effekte von Opioiden und von NSAIDs in offener versus verdeckter intravenöser Injektion bei PatientInnen mit postoperativem Schmerz modifiziert nach (Klinger et al. 2010)

Reaktion „additiv“ zu der „tatsächlichen“ Wirkung des Pharmakons verstanden wird (Price et al. 2008).

Der Einfluss durch den psychosozialen Kontext (Placebo-Reaktion) stellt jedoch nicht nur eine streng additive Komponente dar, die im Falle der Placebo-Analgesie über endogene Opioidsysteme wirkt (Benedetti 2009), sondern kann auch modulierend auf die pharmakologisch aktivierten Prozesse Einfluss nehmen. Eine bessere Erträglichkeit der Schmerzen oder auch eine geringere Toleranzbildung gegenüber der Wirksamkeit des Medikaments könnten die Folge sein (Bingel et al. 2011b).

Auch für zahlreiche weitere medizinische Interventionen, wie z.B. tiefe Hirnstimulation bei Parkinson PatientInnen oder auch Koronarangiographie bei PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit (KHK) konnte ein Bezug zwischen eingetretener Wirkung und der von PatientInnen erwarteten Verbesserung nachgewiesen werden (Pollo et al. 2002; Barefoot et al. 2011). Aber auch ganz im Allgemeinen trägt die Erwartung einer Symptomverbesserung zu dieser bei (Mondloch et al. 2001).

Dass nicht unspezifische Effekte, sondern speziell die Erwartung gegenüber der Behandlung ausschlaggebend für die Veränderung des therapeutischen Effekts ist, konnte Benedetti im experimentellem Setting zeigen (Benedetti et al. 2003). Diese Effekte spiegeln sich ebenso in physiologischen, als auch in neurobiologischen Korrelaten wider, wie unter anderen Amigo et al. anhand von Blutdruck- und Pulswerten und Bingel et al. mittels fMRT-Studien zeigen konnten (Amigo et al. 1993; Bingel 2010). Die gezielte Modulation der PatientInnen-Erwartung stellt insgesamt einen aussichtsreichen Ansatz für moderne Therapieformen dar (Klinger 2007).

Neben erwartungsinduzierten Placebo-Reaktionen besitzt besonders die TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung in der klinischen Praxis einen besonderen Stellenwert. Wie zuvor beschrieben kann durch Optimierung des therapeutischen Agierens eine Placebo-Reaktion auch ohne „echtes“ Placebo erzielt werden. Kaptchuk et al. zeigten, dass durch therapeutische Zuwendung die therapeutischen Effekte signifikant verbessert werden konnten. In einer klinischen Studie zu PatientInnen mit Reizdarmsyndrom konnte gezeigt werden, dass bei gleicher therapeutischer Intervention mittels fokussiert positiver menschlicher Zuwendung, also Beachtung auch psychosozialer Krankheitsaspekte, die besten Behandlungsergebnisse erzielt werden konnten. Die PatientInnen wurden in drei Gruppen aufgeteilt, wobei eine Gruppe keine Therapie erhielt, eine zweite Scheinakupunktur ohne besondere menschliche Zuwendung und die dritte Gruppe Scheinakupunktur mit menschlicher Zuwendung. ProbandInnen unter Akupunktur und menschlicher Zuwendung erfuhren zu 62% eine Symptomverbesserung, wohingegen ProbandIn-

nen unter Akupunktur jedoch ohne Zuwendung nur zu 44% eine Symptomverbesserung erlebten (Kaptchuk et al. 2008).

Während zuvor genannte Mechanismen die Verbesserung der Symptomatik der PatientInnen fokussierten konnten Ader et al. zeigen, dass über Konditionierungseffekte gleichbleibende Therapieeffekte bei intermittierender Placebo-Medikation erzielt werden können. In einer Studie mit Psoriasis-PatientInnen konnte die Gesamtdosis an Corticosteroiden nach 6 wöchiger Konditionierung um 30-50 % im Vergleich zur Standard Corticosteroid-Therapie gesenkt werden. PatientInnen mit Psoriasis, intermittierend mit Placebo-Medikation behandelt, erzielten gleiche Therapie-Erfolge wie PatientInnen unter Standardtherapie (Ader et al. 2010). Ein beispielhafter Verabreichungs-Plan ist in Abbildung 1.8 dargestellt.

Abbildung 1.8 Therapieschema zur Dosisreduktion mittels konditionierter Placebo-Reaktion

Days of trial:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V

Anmerkung 1: Tag 1-7: Aquisitionsphase in der 100% des Verums (V) und gleichzeitig der Placebo(P) verabreicht werden. Tag 8-14 Aquisitionsphase in der nur noch 50% und von Tag 9-26 nur noch 33% des Verums zusätzlich zum Placebo verabreicht werden. Die intermittierende Verabreichung der wirksamen Medikation stabilisiert die Verknüpfung zwischen dem Placebo und der unkonditionierten Reaktion. Grafik modifiziert nach (Doering und Rief 2012b).

Auch laborchemische Effekte auf das Immunsystem konnten durch Konditionierung im klinischen Setting gezeigt werden (Ader und Cohen 1982; Ader et al. 1993).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine positive Erwartungshaltung gegenüber der Behandlung (Kaptchuk et al. 2010), die Güte der TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung (Kelley et al. 2009), die offene Verabreichung der therapeutischen Intervention (Benedetti et al. 2011), positiv konnotierte Informationen zur Wirkung des verabreichten Medikaments (Flaten et al. 1999) sowie Einstellungen und Vorerfahrungen als bewusst wahrgenommene Bestandteile des psychosozialen therapeutischen Kontextes positiv auf den Behandlungserfolg einwirken können und daher im klinischen Alltag forciert eingesetzt werden sollten. Aber auch die gezielte Anwendung konditionierter Effekte könnte in der klinischen Praxis den PatientInnen dienlich sein.

Häufig jedoch steht der ethische Grundsatz des „Informed Consent“ (Informierte Einwilligung), der auf die Deklaration von Helsinki (1965) und den Nürnberger Codex (1948) zurückgeht, im Konflikt mit der klinischen Anwendung von Placebo-Interventionen. Demnach sind TherapeutInnen dazu verpflichtet, PatientInnen über Ablauf, Not-

wendigkeit und Risiken einer therapeutischen Maßnahme vollständig aufzuklären, damit jene „qualifiziert“ in die Durchführung der Maßnahme einwilligen können. Damit die therapeutische Maßnahme strafrechtlich nicht als Körperverletzung geahndet werden kann, müssen die PatientInnen nach § 630d Abs. 2 BGB, nach stattgefundener Aufklärung, zuvor in diese einwilligen (Beauchamp et al.: 2004; Neff 2008).

In der klinischen Anwendung von Placebo-Interventionen ist es jedoch bisher üblich, PatientInnen nicht über diese aufzuklären. Da Erwartungs-Effekte einen großen Anteil an der Entstehung von Placebo-Reaktionen haben, kommt dem Glauben an die „Einnahme einer wirksamen Substanz“ große Bedeutung zu. Auch wenn Kaptchuk et al. zeigen konnten, dass trotz Aufklärung über die Darreichung eines Placebos Wirkungserfolge erzielt werden können, so sind dessen Effekte dann quantitativ jedoch deutlich geringfügiger (Kaptchuk et al. 2010).

Weiterhin sind TherapeutInnen nach den Richtlinien der Evidence based Medicine (EbM) dazu „angehalten“, bei der Auswahl ihrer Therapien diese an empirisch nachgewiesener Wirksamkeit zu messen (Manchikanti 2008; Perleth et al. 2000). Daraus folgend ist die Verwendung eines Placebos zu Therapiezwecken nur zulässig, wenn keine evidenzbasiert wirksame Therapie für das spezifische Krankheitsbild zur Verfügung steht und eine Placebo-Intervention erfolgsversprechend erscheint (Bundesärztekammer 2011). Somit ist zum einen das klinische Anwendungspotential aber auch die weitere Erforschung der Placebo-Reaktion ethisch stark eingeschränkt.

Einen ersten Ansatz, Placebo-Reaktionen klinisch zu etablieren, stellt die aktuelle AWMF S3 Leitlinie zur „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ dar ((DIVS), D. I. V. f. S. 2008). „Der *Placebo-Effekt* in der Schmerztherapie soll durch positive und realistische Informationen so weit wie möglich ausgeschöpft werden; der *Nocebo-Effekt* soll durch Vermeidung negativer oder angsterzeugender Informationen so weit wie möglich reduziert werden“ (Klinger et al. 2010, S. 139).

Ausdrücklich verneint wird in diesem Zusammenhang allerdings die Gabe eines Placebos, falls nachgewiesen wirksame Therapien zur Verfügung stehen, oder die PatientInnen nicht zuvor über die Placebo-Gabe aufgeklärt wurden ((DIVS), D. I. V. f. S. 2008).

Entsprechend bietet sich demnach die Möglichkeit, den zusätzlichen Effekt, also die Placebo-Wirkung, klinisch einzusetzen, um in Kombination mit der pharmakologisch wirksamen, analgetischen Medikation eine verbesserte Therapie für die PatientInnen zu erzielen. Nach Klinger et al. kann durch die Vermittlung von Wissen über Wirkungsweise und Nutzen der Placebo-Reaktion an PatientInnen und das Aufbauen positiv realisti-

scher Erwartungen dazu beigetragen werden, die additiven Effekte zu maximieren. Negative Erwartungen bei PatientInnen sollten dementsprechend vermieden werden (Klinger et al. 2010). Auch bietet die Optimierung von Kontext-Variablen, wie Umgebung, Kommunikation und Verhalten der TherapeutInnen ein breites Feld, um additive Effekte aufzubauen (Bundesärztekammer 2011).

Trotz einiger Fortschritte in diesem Bereich besteht noch großer Forschungsbedarf zu Wirkmechanismen und „Nutzbarmachung“, um Placebo-Interventionen breiter in der klinischen Praxis anwenden zu können.

1.7 Stress

1.7.1 Definition

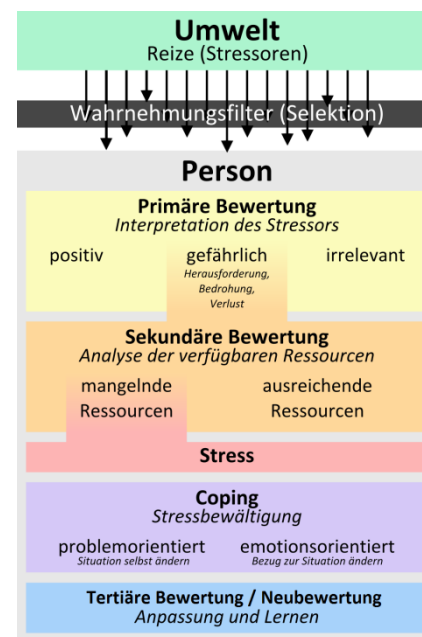
Als Stress wird die „unspezifische“ Reaktion des Organismus auf jegliche Anforderungen an Mensch oder Tier bezeichnet; Stress führt generell dazu, sich in eine erhöhte Alarmbereitschaft zu versetzen (Frey et al. 1988; Pinel und Pauli 2012). Nach Selye kann in positiven (Eustress) und negativen Stress (Disstress) unterschieden werden. Wobei Eustress das Individuum positiv beeinflusst, z.B. indem er erhöhte Leistungsbereitschaft ermöglicht, Disstress kann hingegen auch pathologische Effekte nach sich ziehen (Selye 1976). Nach der Definition von Pinel und Pauli wird Stress jedoch prinzipiell unter neutralen Gesichtspunkten betrachtet und stellt die Antwort des Organismus gemäß des reaktionsorientierten Konzepts in den Mittelpunkt. Psychische und physiologische Reaktionen sind Gegenstand des Interesses.

Daneben existiert das Stimuluskonzept, nach welchem der Stress auslösende Faktor (Stressor) im Mittelpunkt der Betrachtung steht. Individuell sehr divergent kann nach dieser Theorie subjektiv jedes Ereignis als Stressor bezeichnet werden (Holmes und Rahe 1967; Lehmann 2012). Ein „übergreifendes“ Stresskonzept, welches sowohl den Stressor, als auch das reagierende Individuum in Wechselwirkung einbezieht, ist das transaktionelle oder auch kognitive Konzept nach Lazarus (Lazarus 1991). Zwischen dem auslösenden Moment und der Reaktion des Organismus steht eine individuelle Bewertung, welche in drei Stufen abläuft.

In der primären Bewertung werden die Relevanz des Stressors und die durch diesen ausgelöste Bedrohung überprüft. Darauf folgend werden in der sekundären Bewertung die individuell verfügbaren Ressourcen des Organismus zur Bewältigung der Situation mit der bestehenden Bedrohung abgeglichen. Stellt der Stressor eine Bedrohung dar und reichen die vorhandenen Ressourcen nach Einschätzung des Individuums nicht zur

Bewältigung aus, löst dies Stress aus. Demnach entsteht Stress, wenn ein Ungleichgewicht zwischen Anforderung durch die Situation und den zur Verfügung stehenden Bewältigungsstrategien besteht. Da die Bewertung eines Stressors individuell unterschiedlich ausgeprägt ist, ist Stress nach Lazarus ein subjektives Phänomen. Subjektiv unterschiedlich fallen auch die gewählten akuten Bewältigungsstrategien, Coping genannt, aus. Mögliche Beispiele sind Kampf, Flucht oder auch Leugnung der Situation. Sich anschließend wird das Resultat dieses Bewältigungsprozesses in der tertiären Phase neu bewertet und so kann das Individuum aus diesem Resultat über Lernprozesse Strategien entwickeln, um in neuerlichen

Abbildung 1.9 Stressmodell nach Lazarus



Anmerkung 1: Veranschaulichung des Stressmodells von Lazarus modifiziert nach (Guttmann 2012).

Situationen weniger Stress ausgesetzt zu sein. Dies wird als tertiäre Bewertung bezeichnet. Hiervon ausgenommen sind physikalische Reize (z.B. Hitze, Kälte, Lärm, etc.), die meist unabhängig von Adaptionsvorgängen eine Stressreaktion hervorrufen (Lazarus und Folkman 1988; Lazarus 1999; Pinel und Pauli 2012).

Im weiteren betrachtet unter anderem Cannon „Stress als unspezifische Antwort des Organismus auf die Störung des [allgemeinen] Gleichgewichts und als den Versuch, dieses Wiederherzustellen“ (Birbaumer und Schmidt 2006, S. 150). Der Begriff Homöostase, als Beschreibung des allgemeinen Gleichgewichts, wurde in diesem Zusammenhang geprägt. Eine komplexe Reaktion aus psychischen und physiologischen Mechanismen zur Wiederherstellung der Homöostase des Organismus ist die Folge (Chrousos 2009).

Allostase oder auch Cacostase hingegen bezeichnen die Abweichungen von diesem Gleichgewicht und begründen die pathophysiologische Entwicklung durch Stress. Zu lange andauernder (chronischer) Stress, zu häufige Repetition und das Fehlen von Adaptionsmöglichkeiten (z.B. fehlende Fluchtmöglichkeit) können zu „vegetativer Dystonie“ und somit Krankheit führen (Chrousos 2009; Pinel und Pauli 2012).

Im Gegensatz zu sog. „Langzeitstress“, führt „Kurzzeitstress“, z.B. ausgelöst durch physikalische Reize, zur Aktivierung und Energiebereitstellung des Organismus. Physiologisch geschieht dies vornehmlich über das vegetative Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse) (Birbaumer und

Schmidt 2006; Heckmann et al. 2011).

In der vorliegenden Arbeit werden gesunde ProbandInnen einer akuten Stresssituation, dem TSST (Kapitel 3.7), ausgesetzt. Das folgende Kapitel bezieht sich daher auf psychische und physiologische Merkmale akuter Stressreaktionen.

1.7.2 Psychische und physische Effekte von Stressreaktionen

Im folgenden Kapitel werden in teilweise leicht verkürzter Form die physiologischen und psychischen Effekte akuter Stressreaktionen dargestellt. Stress bedeutet eine besondere Herausforderung für den Organismus, für die eine große Menge an Energie benötigt wird. Die kurzfristige Bereitstellung von Energie und die Aktivierung des Organismus zur Überwindung der akuten Stresssituation werden im menschlichen Organismus zu großen Teilen über zwei miteinander verknüpfte Wege gewährleistet. Innerhalb von Sekunden wird über das sympathische Nervensystem und etwas verzögert über die HPA-Achse der Körper auf eine Kampf- oder Fluchtreaktion vorbereitet (Birbaumer und Schmidt 2006).

Das vegetative oder autonome Nervensystem, welches die Steuerung der unbewusst ablaufenden Prozesse des Organismus, wie Kreislauf, Atmung, Verdauung und Stoffwechsel innehat, besteht aus zwei sich meist konträr gegenüberstehenden neuronalen Netzwerken. Dem Sympathikus (adrenerges System) und dem Parasympathikus (cholinerges System) (Klinke und Baumann 2010).

Der Sympathikus besitzt aktivierenden Charakter für Abwehr- bzw. Fluchtreaktionen und kann innerhalb weniger Sekunden auf Veränderungen reagieren (Pinel und Pauli 2012). Dessen zentrale Neurone (präganglionär) befinden sich im Seitenhorn des Rückenmarks vom ersten thorakalen bis zum zweiten lumbalen Segment. Übergeordnete Steuerungseinheiten, die einen sympathischen Grundtonus und damit die Aufrechterhaltung einer Homöostase des Organismus gewährleisten, finden sich in der ventrolateralen Medulla Oblongata (VLM) und im Hypothalamus. Steigernde oder hemmende Einflüsse auf den Sympathikus gehen vom Atem- und Kreislaufzentrum in der Medulla Oblongata, sowie dem limbischen System, dem Locus caeruleus und dem präfrontalen Kortex aus (Chrousos 2009). Die Umschaltung vom zentralen (präganglionär) auf das periphere (postganglionär) sympathische Nervensystem findet in der paravertebralen Ganglienkette dem sog. Grenzstrang, und in den prävertebralen Ganglien (Gg. cervicalia, G. coeliacum, Gg. mesenterica) statt. Die postganglionären Neurone verteilen sich mittels C-Fasern in der Peripherie und innervieren als Effektorneurone die glatte Muskulatur aller Organe, das Herz und die endo-und

exokrinen Drüsen. Die wichtigsten Neurotransmitter der sympathischen Reizübertragung stellen Noradrenalin und teilweise auch Adrenalin dar, die den Reiz auf spezifische sog. α - und β -Rezeptoren der Endorgane übertragen (Klinke und Bauer 2003; Klinke und Baumann 2010).

Die Effekte des sympathischen Nervensystems bilden zusammengekommen ein System, welches eine leistungsbezogene ergotrope Reaktionsbereitschaft des Gesamtorganismus bedingt. Wichtige periphere Effekte, gerade auch in Bezug auf die vorliegende Arbeit, sind die Steigerung des Herzzeitvolumens mittels Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens, Steigerung des systolischen und diastolischen Blutdrucks, in dem periphere Gefäße eng und nur muskuläre Gefäße weit gestellt werden, Erweiterung der Bronchien und einer Hemmung der digestiven Funktionen (Schandry 2006). Auf zentraler Ebene wird die Sauerstoffversorgung des Gehirns gesteigert, der Wachheitsgrad erhöht und die Aufmerksamkeit fokussiert (Chrousos 2009). Weiterhin wird die aktive Wahrnehmung der Außenwelt durch verstärkte akustische und visuelle Reizempfindung, z.B. durch geweitete Pupillen, gefördert und die akute Schmerzempfindung über hemmende absteigende endogene Opioidbahnen vermindert (Klinke und Bauer 2003). Neben der Aktivierung des Organismus fördern sympathische Einflüsse auch die Energiebereitstellung, um eine erhöhte Leistungsbereitschaft des Organismus gewährleisten zu können. Über α_1 -Rezeptoren an den A-Zellen des Pankreas wird die Glucagon-Synthese und Sekretion angeregt, welche eine vermehrte Gluconeogenese in der Leber zur Folge hat. Gleichzeitig wird über α_2 -Rezeptoren an den B-Zellen des Pankreas die Insulin-Synthese und Sekretion gehemmt, was einerseits einen Anstieg des Blutzuckerspiegels zur Folge hat und zusätzliche Glucagonfreisetzung fördert. Darüber hinaus fördert ein niedriger Insulinspiegel auch noch katabole Prozesse wie die Lipolyse zur Energiegewinnung aus freien Fettsäuren und die Gluconeogenese aus Aminosäuren. Anabole Prozesse werden weitestgehend gehemmt (Birbaumer und Schmidt 2006; Klinke und Bauer 2003; Pinel und Pauli 2012). Die eigene Funktion unterstützend, stimulieren sympathische Neurone die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin in die Blutbahn aus dem Nebennierenmark (NNM) und fördern auf humoralem Weg die sympathische Funktion (Pinel und Pauli 2012). Der Parasympathikus bildet den Gegenspieler des Sympathikus und reguliert regenerative und digestive Phasen. Acetylcholin ist der einzige Neurotransmitter im parasympathischen System (Klinke und Baumann 2010). Eine detaillierte Darstellung entfällt an dieser Stelle, da diese für die vorliegende Arbeit nicht

benötigt wird. Eine zusammengefasste Auflistung der sympathischen und parasympathischen Funktionen findet sich in Tabelle 1.1.

<i>Tabelle 1.1 Funktionen des vegetativen Nervensystems</i>		
Organ	Sympathikus	Parasympathikus
Herz	Frequenz↑ Kontraktionskraft↑	Frequenz↓ Kontraktionskraft↓
Blutgefäße	Vasokonstriktion (Haut und Schleimhaut) Vasodilatation (Skelettmuskel)	Vasodilatation
Magen-Darm-Trakt	Motilität↓ Sphinktertonus↑	Motilität↑ Sphinktertonus↓
Niere	Reninsekretion↑	
Harnblase	Harndrang↓ Sphinktertonus↑	Harndrang↑ Sphinktertonus↓
Haut	Haaraufriecherkontraktion↑ Schweißsekretion↑	
Auge	Mydriasis	Miosis
Bronchialmuskulatur	Relaxation	Kontraktion
Leber	Glykogenolyse Glukoneogenese	
Fettzellen	Lipolyse	

Anmerkung 1: Zusammenfassung der Funktionen des vegetativen Nervensystems modifiziert nach (Heckmann et al. 2011)

Auf zentraler Ebene sind neben den sympathischen Einflüssen, serotonerge Bahnen, von den Raphe-Kernen ausgehend, dopaminerge Bahnen aus dem Striatum und histaminerge Bahnen aus dem posterioren Hypothalamus an der Entstehung der Stressreaktion des Organismus beteiligt (Chrousos 2009; Joëls und Baram 2009).

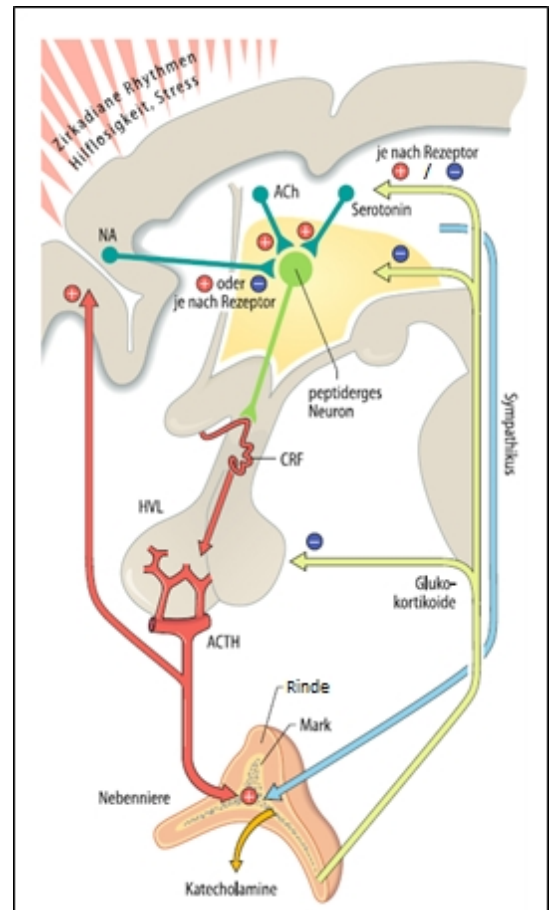
Etwas verzögert, nach einigen Sekunden bis Minuten, greift das endokrinologische System über die HPA-Achse, in die Stressreaktion ein. Durch die Ausschüttung des Corticotropen-Releasing-Hormons (CRH) aus dem Nucleus paraventricularis des Hypothalamus, sowie des Hirnstamms und anderen zentralen und peripheren Zonen wird in den corticotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) die Synthese und Freisetzung des Adreno-Corticotropen Hormons (ACTH) gesteigert (Joëls und Baram 2009; Klink und Bauer 2003).

Ausgelöst wird dies im Hypothalamus durch zentrale Einflüsse aus Hippokampus und Amygdala über Neurotransmitter wie Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin. Eine Aktivierung der Amygdala führt folglich zu einer verstärkten Stressantwort über den Hypothalamus. Aktivierung des Hippokampus im Gegenzug würde eine Hemmung dieser Bahn zur Folge haben (Pacak 2000). ACTH führt anschließend vornehmlich,

nachdem es über die Blutbahn die Nebennierenrinde (NNR) erreicht hat, zur Freisetzung von Cortisol, aus deren mittleren Schicht, der Zona fasciculata. Die Freisetzung von CRH und ACTH wiederum sind über einen negativen Feedbackmechanismus mit der peripheren Cortisolkonzentration als Stellgröße gesteuert, sodass eine erhöhte Cortisolkonzentration im Blut die Freisetzung und Sekretion von CRH und ACTH hemmt (Klinke und Bauer 2003; Klinke und Baumann 2010).

Eine Übersicht über die HPA-Achse bietet Abbildung 1.10.

Abbildung 1.10 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse)



Anmerkung 1: NA=Noradrenalin; ACh=Acetylcholin; CRF=Cortikotropin-Releasing-Factor; HVL=Hypophysenvorderlappen; + =stimulierende Einflüsse; - =hemmende Einflüsse. Die schnelle sympathische Aktivierung des Nebennierenmarks ist zusätzlich rechts im Bild eingezeichnet. Modifiziert nach (Birbaumer und Schmidt 2006).

Im speziellen wird hier nur auf die Funktion des Cortisols eingegangen.

Wie zuvor beschrieben dient auch die Aktivierung der HPA-Achse und somit die Ausschüttung von Cortisol der Bereitstellung von Energiereserven. Cortisol wirkt in der Leber glukoneogenetisch und

fördert die Bereitstellung von Glukose aus Aminosäuren. Erhöhte Energiebereitstellung ist die Folge, sowie die beschleunigte Wiederauffüllung der Glykogenspeicher. Außerdem wirkt Cortisol lipolytisch, wodurch wiederum Energiereserven mobilisiert werden und hemmt gleichzeitig die Lipogenese. Darüber hinaus fördert Cortisol in der akuten Stresssituation die Wirkung der Katecholamine (permissiver Effekt), in dem es die Adrenorezeptoren gegenüber Adrenalin und Noradrenalin sensibilisiert. Zusätzlich fördert es mittels parakriner Effekte die Synthese von Adrenalin im Nebennierenmark (Klinke und Bauer 2003). Im ZNS bewirkt Cortisol neben dem negativen Feedback-Effekt eine gesteigerte Wahrnehmung akustischer, taktiler, olfaktorischer sowie gustatorischer Reize und besitzt einen Einfluss auf die Generierung von Emotionen (Becker 1987). Cortisol besitzt weitere Wirkungen auf Immun- und Entzündungsprozesse, sowie Langzeitwirkungen auf andere Endorgane, die im Folgenden mangels Relevanz für die vorliegende Arbeit nicht näher dargestellt werden. Auch weitere hormonell-aktive Glykopeptide wie VIP, die im Folgenden nicht näher

beleuchtet werden, sind in der akuten Stresssituation an der Bereitstellung von Energiereserven für den Organismus beteiligt (Klinke und Baumann 2010; Heckmann et al. 2011).

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass der Organismus in der akuten Stresssituation innerhalb kurzer Zeit über das zentrale und das autonome Nervensystem in einen ergotropen, leistungsorientierten Funktionszustand versetzt wird. Die Herzfrequenz und der Blutdruck steigen, die zerebrale und muskuläre Sauerstoffversorgung wird erhöht, Energiereserven bereitgestellt, der Wachheitsgrad angehoben und die Aufmerksamkeit zielgerichtet verstärkt (Chrousos 2009). Mit geringer zeitlicher Latenz wird über die HPA-Achse und den Anstieg der ACTH- sowie Cortisol-Konzentration im Blut die Empfänglichkeit der Endorgane für Katecholamine gesteigert (permissiver Effekt), dementsprechend sympathische Funktionen gefördert, weitere Energiereserven mobilisiert und die Aufmerksamkeit des Organismus auf äußere Reize zusätzlich intensiviert (Dickerson und Kemeny 2004; Klinke und Bauer 2003). Im Umkehrschluss sind physiologische Parameter, die auf eine akute Stressreaktion hinweisen, eine erhöhte Herzfrequenz (HR), erhöhter systolischer (sBP) und diastolischer (dBP) Blutdruck, erhöhte Cortisol-, ACTH-, sowie Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen im Blut (Allen et al. 2014; Dickerson und Kemeny 2004; Foley und Kirschbaum 2010).

Sowohl Herzfrequenz, als auch Blutdruckparameter werden in der Literatur als valide Stressmarker beschrieben (Allen et al. 2014; Foley und Kirschbaum 2010). Auf laborchemischer Ebene gilt Cortisol als gültiger Indikator für eine erhöhte HPA-Achsen-Aktivität und damit Ausdruck einer Stressreaktion. Der Anstieg der Cortisol-Konzentration ist laborchemisch schon nach wenigen Minuten in Speichel und Blut nachweisbar (Dickerson und Kemeny 2004; Joëls und Baram 2009). Auch die Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin gelten in der Stressforschung als valide Marker einer akuten Stressreaktion. Im Gegensatz zu Cortisol besitzen diese jedoch sehr kurze Halbwertszeiten und sind daher schwer nachzuweisen. Auch unterliegen die jeweiligen Konzentrationen starken individuellen Schwankungen (Dickerson und Kemeny 2004). Weiterhin werden sowohl ACTH als auch α -Amylase als Stressmarker in der Forschung eingesetzt (Allen et al. 2014; Chrousos 2009).

Parallel zu den physiologischen Reaktionen des Organismus auf akuten Stress, sind auch die psychischen Reaktionen vielfältig. Im Gegensatz zu den physiologischen Reaktionen sind diese weniger gleichartig, sondern vielmehr individuell verschieden und abhängig von den jeweiligen Erfahrungen und Bewältigungskapazitäten der Individuen. Auch bei akuten Stresssituationen findet beim Menschen, wie in Kapitel

1.7.1 beschrieben, eine in mehreren Phasen ablaufende Bewertungskaskade ab. Abhängig von der subjektiven Bewertung des Stressors durch das Individuum führt dies zu einer psychischen bzw. emotionalen Reaktion. Im Allgemeinen sind Reaktionen bezogen auf akute Stresssituationen zu unterscheiden in Kampf- oder Fluchtreaktionen (Birbaumer und Schmidt 2006).

Je nach Anpassungsstadium des Organismus führt ein Stressor zu mehr oder weniger ausgeprägter Ängstlichkeit und Hilflosigkeit, aber auch zu Nervosität, Unruhe oder Aggressivität (Schandry 2006). Beim Menschen kann es weiterhin zu Konzentrationsstörungen, Müdigkeit und Appetitlosigkeit kommen. Psychische Stressreaktionen sind nicht nur von der subjektiven Bewertung des Stressors und der Anpassungsressourcen abhängig, sondern auch von Alter und Geschlecht der Person (Allen et al. 2014; Birbaumer und Schmidt 2006; Pinel und Pauli 2012).

Kudielka et al. und Het et al. konnten in zwei verschiedenen Studien zeigen, dass Menschen, die akutem Stress in Form des Trierer Sozialen Stress Tests (TSST), wie auch in der vorliegenden Arbeit angewendet, ausgesetzt waren, melancholisch, müde und unruhig reagierten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die ProbandInnen vermehrt ängstlich reagierten und erhöhtes Stressempfinden in Form von Anspannung und Nervosität bestätigten (Het et al. 2009; Kudielka et al. 2004c).

Insgesamt sind, auch wenn individuell divergent, als typische psychische Reaktionen auf akuten Stress Anspannung, Nervosität, Unruhe, Ängstlichkeit, Konzentrationsstörungen und Müdigkeit zu erwähnen. Je nach Bewältigungskapazitäten fallen diese quantitativ verschieden aus und Hilflosigkeit sowie Melancholie können hinzukommen.

1.7.3 Placebo-Reaktionen und Stress

Stressreaktionen und die pathologischen Folgen sind heutzutage in westlichen Industrienationen in dermaßen großem Ausmaß wahrnehmbar, dass nicht nur Menschen individuelle Schäden davon tragen, sondern auch bruttosoziale Folgen entstehen. Mit chronischem Stress assoziierte Krankheitsbilder, welche einen erheblichen Anteil der Bevölkerung betreffen, sind z.B. Depressionen oder das sog. „Burn-Out-Syndrom“ (Levi und Lunde-Jensen 1998; Stress ist in unserer Arbeitswelt ein Volksleiden 2010). Aber auch vereinzelte Symptome, die kein komplexes Krankheitsbild ergeben, wie z.B. Schlaflosigkeit, Juckreiz und Impotenz bewirken häufig hohen Leidensdruck bei PatientInnen und können durch Stress verursacht sein (Birbaumer und Schmidt 2006; Pinel und Pauli 2012).

Auch wenn aktuell angenommen wird, dass Stress einen wichtigen Faktor in der Psychopathogenese von verschiedenen Krankheiten, finden sich wenige Forschungsergebnisse zu Placebo-Reaktionen und Stress, die entweder Erklärungsansätze oder aber auch Therapiemechanismen aufzeigen könnten.

Ein Beispiel bieten Aslaksen und Flaten, die in ihrer Studie 2008 zeigen konnten, dass gesunde ProbandInnen, die annahmen ein Verum-Präparat einzunehmen, subjektiv weniger Stress empfanden. Bei ProbandInnen, denen per Hitzequelle Schmerz zugefügt wurde, sollte überprüft werden, ob reduziertes Stressempfinden analgetisch wirkt ist. Die Hälfte bekam vor der Schmerzintervention randomisiert verblindet eine Tablette, die als potentes Analgetikum angekündigt wurde. In Wirklichkeit handelte es sich um reine Milchzuckertabletten. Die restlichen ProbandInnen absolvierten den Versuch ohne Medikation. Überprüft mittels visueller Analog-Skala (VAS), wie auch in der vorliegenden Arbeit verwendet, konnte eine verminderte subjektive Stresswahrnehmung nach Placebo-Gabe gezeigt werden. Gleichzeitig erfuhren die ProbandInnen der Placebo-Interventionsgruppe eine verminderte Schmerzwahrnehmung. Die Erwartung, ein potentes Medikament zum Schutz vor der anstehenden Belastungssituation „Schmerz“ zu erhalten, war in der Lage, die Stressreaktion der ProbandInnen signifikant zu senken (Aslaksen und Flaten 2008).

Mehrheitlich generieren sich die Daten zu Placebo-Reaktionen bei Stress jedoch aus Arbeiten mit Placebo-Kontroll-Gruppen. So überprüften Howard und Hughes in einer randomisierten, verblindeten, placebokontrollierten Studie die beruhigende Wirkung von Lavendel-Duft. Sechshundneunzig Frauen wurden entweder mit Lavendel-Duft oder einem Placebo-Duft als Aromatherapeutikum behandelt. Dem Placebo-Duftstoff wurde zusätzlich durch die StudienleiterInnen eine beruhigende Wirkung zugesprochen, wohingegen Lavendel-Duft, der im Allgemeinen als beruhigend angesehen wird, ohne diese zusätzliche Information angewandt wurde. Patientinnen der Placebo-Gruppe berichteten eine signifikante Reduktion der Anspannung, wohingegen Patientinnen der Lavendel-Duft Gruppe diese Wirkung nicht berichteten (Howard und Hughes 2008). Die durch Erwartung erzeugte Reduktion der Anspannung, kann als stress-reduzierende Placebo-Reaktion betrachtet werden.

In weiteren Studien zur stress-reduzierenden Wirkung von komplementärmedizinischen Methoden konnten ebenso deutliche Placebo-Reaktionen in der Stressbehandlung gesehen werden (Dias et al. 2014; Kalman et al. 2008; Wirtz et al. 2008).

Eine weitere Arbeit, in der die Placebo-Reaktion auf eine akute Stressreaktion näher betrachtet werden konnte, stammt von Balodis et al.. In einer zweiarmligen Studie mit Verum-, Placebo- und einer Kontrollsubgruppe, sollte die stress-reduzierende Wirkung von Alkohol erforscht werden. Entweder erhielten die ProbandInnen eine festgelegte Menge Alkohol (Verum) oder mit Tonic-Water und Alkoholduft versetzte Limonade (Placebo), sodass die Verblindung sichergestellt werden konnte.. Die Kontrollsubgruppe unterschied sich nur dadurch von der Placebo-Gruppe, dass die ProbandInnen wussten, sie würden keinen Alkohol erhalten. Die benutzte Stress-Intervention war, wie auch in der vorliegenden Arbeit, der TSST, der nach Konsum des Getränks durchgeführt wurde. Die untersuchten Zielkriterien waren Blut-Cortisol-Konzentration, Speichel-Amylase-Konzentration und die subjektive Einschätzung von Anspannung und Stress durch die ProbandInnen.

Verum- und Placebo-Intervention unterschieden sich in ihrer Wirksamkeit signifikant von der Kontrollgruppe, nicht jedoch untereinander (Balodis et al. 2011). Die Erwartung, eine beruhigende Substanz zu erhalten vermittelte die stress-reduzierende Wirkung. Das Resultat repräsentiert dementsprechend eine durch Erwartung getriggerte Placebo-Reaktion.

In wie weit die vorliegenden Ergebnisse auf die durchgeführte Studie und deren Ergebnisse übertragbar sind wird im Verlauf diskutiert.

1.8 Zusammenfassung der Theorie

Zum Einstieg in die vorliegende Arbeit konnte für die geschichtliche Entwicklung des Placebo gezeigt werden, dass dieses seit dem späten 18 Jhdt. an Wichtigkeit gewann. Von einer unspezifischen Behelfsmaßnahme zur Linderung von Leiden über einen zu eliminierenden Effekt in der aufstrebenden empirischen Forschung des 20 Jhdt., hin zu einem Phänomen, welches das aktuelle Forschungsinteresse vieler Forscher geweckt hat, entwickelte sich der Placebo-Effekt. Sein Potenzial zur gezielten Verbesserung des therapeutischen Outcomes in breiten Teilen der Heilberufe hat große Hoffnungen geweckt, auch wenn noch weiterer Forschungsbedarf besteht.

Der Begriff Placebo wurde anschließend, einer aktuellen Betrachtung folgend, als jegliche therapeutische Intervention, die keine eigene „spezifische“ Wirkung besitzt, jedoch einen positiven Einfluss auf die Krankheitsentwicklung der PatientInnen ausmacht, definiert.

Neben der Definition des Placebo-Begriffs, welche bis heute nicht einheitlich ist, ist die Unterscheidung zwischen dem Placebo-Effekt, der jegliche Veränderung innerhalb der Placebo-Gruppe beschreibt, und der Placebo-Reaktion, welche nur der spezifischen Placebo-Intervention zu Grunde liegt, festzuhalten.

Ebenso wurde dargestellt, dass die Placebo-Reaktion nicht an die Gabe eines Placebos oder die Durchführung einer Placebo-Intervention gebunden ist, sondern auch als Bestandteil des psychosozialen Behandlungskontextes wirken kann, nicht zuletzt durch die Modulation der „tatsächlichen“ Medikamentenwirkung.

Nach aktueller Forschungslage liegen der Placebo-Reaktion drei bekannte Mechanismen zu Grunde. Zum ersten sind Erwartungseffekte zu nennen, die meist durch bewusste Erwartung, mittels der gewählten Intervention eine Besserung zu erfahren entstehen. Die zweite Säule der Entstehungsmechanismen von Placebo-Reaktionen bilden Konditionierungsprozesse, insbesondere die klassische Konditionierung. Über sich wiederholende Lernprozesse können therapeutische Effekte erzielt werden. Vornehmlich im klinischen Umfeld ist eine klare Trennung dieser beiden Mechanismen jedoch nicht möglich, sodass eine gegenseitige Beeinflussung bzw. Verstärkung die Regel ist. Die TherapeutIn-PatientIn-Beziehung stellt den dritten bekannten Mechanismus dar, der im Besonderen auf der Beziehungsebene Effekte auslösen kann und mittels Empathie, Vertrauen, Suggestion und anderen spezifischen Kontextfaktoren Einfluss auf den Therapieerfolg nehmen kann.

Zwei Faktoren, die sich gewissermaßen in einer Schnittstellenposition der Wirkmechanismen befinden sind persönliche Einstellungen zu und Vorerfahrungen mit therapeutischen Interventionen. Zu nahezu allen therapeutischen Interventionen und den stets einfließenden Kontextvariablen, wie TherapeutIn, Umgebung und Behandlungssituation, haben PatientInnen eigene oder zumindest zugetragene Vorerfahrungen und meist eine persönliche Einstellung. Einstellungen entstehen zum Teil aus sich wiederholenden, konditionierten Prozessen, sowie erlebten oder berichteten Vorerfahrungen und können Erwartungseffekte induzieren. Auch mittels Vorerfahrung können erwartungs-induziert Placebo-Reaktionen getriggert werden, deren Behandlungswirksamkeit in mehreren experimentellen und klinischen Studien nachgewiesen werden konnte. Da sowohl Einstellungen als auch Vorerfahrungen über Erwartungseffekte Placebo-Reaktionen auszulösen scheinen, ist anzunehmen, dass sicheres Wissen, ein aktives und suggeriert wirksames Medikament einzunehmen, einen gesteigerten Einfluss auf den therapeutischen Erfolg innehaben sollte.

Neben Erfolgen, die subjektiv oder auf psychischer Ebene durch Placebo-Reaktionen erzielt werden können (z.B. Schmerzreduktion, Stressreduktion, Antriebssteigerung, reduziertes Angstempfinden) konnten auch physiologische Prozesse, wie erhöhte Opioid- oder Dopamin-Konzentrationen, Immunzellreduktion, modulierte neuronale Prozesse und Weiteres dargestellt werden. In einigen praxisorientierten klinischen Studien konnte für Placebo-Reaktionen gezeigt werden, dass diese bei zahlreichen Krankheitsbildern „therapeutisches Potential“ entwickeln können. Folglich sollten zum Wohl der PatientInnen Placebo-Reaktionen systematisch genutzt werden, um die Behandlungswirksamkeit zu optimieren. Ethische Aspekte die sowohl die vollständige Aufklärung der PatientInnen, als auch die Anwendung empirisch erwiesener, wirksamer Therapien, voraussetzen, wirken sich diesbezüglich jedoch begrenzend aus.

Aus Sicht der klinischen Placebo-Forschung, ist es daher anzustreben placebo-wirksame Interventionen zu entwickeln, die einerseits einfach in den klinischen Alltag zu integrieren sind und andererseits additiv zu den empirisch etablierten Therapien den Therapieerfolg maximieren. Sowohl erwartungs-optimierende Maßnahmen, gelenkte Konditionierungsprozesse, die vermehrte Wertschätzung von Empathie, Vertrauen und positive Suggestion in der TherapeutInnen-PatientInnen-Beziehung, als auch die Berücksichtigung der Umfeldfaktoren könnten Veränderungen sein, die sich unschwer im klinischen Alltag etablieren ließen.

Um eine spezifischere Anwendung zu ermöglichen, fehlen zum einen umfangreichere Forschungsergebnisse zu krankheitsbezogenen Placebo-Mechanismen und zusätzlich weitere Erkenntnisse zu den sogenannten Placebo-Respondern.

Auch im Bereich der aktuellen Forschung und Placebo-Reaktionen, in welchem nach aktuellen Erkenntnissen die Validität der herkömmlichen RCTs in Frage gestellt wurde, sind viele Fragen offen.

In Bezug auf Placebo-Reaktionen und Stress liegen in der aktuellen Literatur wenige Daten vor. Lediglich in zwei Studien mit kleinen Studienpopulationen konnte eine subjektive Abschwächung der akuten Stressreaktion durch Placebo-Reaktionen gezeigt werden. Nur einmalig konnte nach Wissen des Autors in einem erweiterten RCT nachgewiesen werden, dass auch physiologische Stress-Parameter wie Blut-Kortisol- und Speichel-Amylase-Konzentrationen durch Placebo-Intervention signifikant vermindert werden konnten. Die nähere Erforschung der Modulation von akutem und chronischem Stress durch Placebo-Intervention steht weiter aus.

Stress ist als „unspezifische“ Reaktion des Organismus auf jegliche Anforderungen, die Homöostase störend, bezeichnet und führt generell dazu in einen Aktivitätszustand versetzt zu werden. Akute Reaktionen sind vermehrte Ängstlichkeit und Unruhe, intensivierte Anspannung und fokussierte Aufmerksamkeit auf psychischer Ebene; beschleunigte Herzfrequenz, erhöhter Blutdruck, Anstieg von Cortisol-, ACTH-, Adrenalin- und Noradrenalin-Konzentrationen im Blut sowie α -Amylase-Konzentrationen im Speichel stellen einige physiologische Reaktionen dar. Funktions-Neuroradiologisch können vermehrte Aktivität im präfrontalen Kortex, dem limbischen System und der Amygdala als Kernzentren festgehalten werden. Für den Trierer Sozialen Stress Test (TSST), der als valider Induktor einer akuten Stressreaktion gilt (siehe Kapitel 3.7) und in gleicher Funktion in der vorliegenden Arbeit angewendet wird, konnten diese Effekte nachgewiesen werden. Allerdings wurden auch modulierende Faktoren wie Alter und Geschlecht auf diese Effekte angeführt, die wie am Beispiel weiblichen Geschlechts ein verstärktes subjektives Stresserleben bedingen können.

Allgemein bleibt festzustellen, dass jegliche Heilbehandlung einen Einfluss durch psychosoziale Kontextvariablen erfährt und deren Eliminierung im klinischen Alltag nicht möglich ist.

Dementsprechend sollte, zur bestmöglichen Therapie der PatientInnen, das Verständnis um Placebo-Reaktionen gefördert werden und ihre Anwendung im klinischen Alltag eine breitere Basis finden.

2 Fragestellungen und abgeleitete Hypothesen

Es folgt die theoretische Herleitung der für diese Arbeit gewählten Fragestellungen anhand einer kurzen Zusammenfassung der relevanten Erkenntnisse der aktuellen Placebo-Forschung. Die zu überprüfenden Hypothesen werden im Anschluss dargestellt.

2.1 Theoretische Grundlagen

2.1.1 Erwartungs-Effekte durch wissentliche Verum-Einnahme

Wie im theoretischen Teil dargestellt, stellt die Erwartung, eine wirksame therapeutische Behandlung zu erfahren, einen wichtigen Mechanismus dar, um Placebo-Reaktionen zu produzieren (Colloca et al. 2004; Kirsch 1985). Die experimentell veränderte Wahrscheinlichkeit, eine wirksame Intervention zu erhalten, kann die Größe dieser Placebo-Reaktion beeinflussen (Bundesärztekammer 2011). Erwartungseffekte können auch die therapeutische Potenz „tatsächlicher“ Interventionen verstärken und deren Wirkungspfad beeinflussen (Colloca et al. 2004).

Die Wirksamkeit von erwartungs-basierten Placebo-Reaktionen in Bezug auf die Verbesserung der jeweils untersuchten Symptome konnte für verschiedene Krankheitsbilder und mittels verschiedener diagnostischer Methoden belegt werden (de la Fuente-Fernandez, R et al. 2001; de la Fuente-Fernández, R 2012; Klinger 2007; Klinger et al. 2010).

Darüber hinaus konnten in zwei Arbeiten mit sehr kleinen Fallzahlen Hinweise gegeben werden, dass erwartungsinduzierte Placebo-Reaktionen subjektives Stressempfinden bei Probanden, die akutem Stress ausgesetzt waren, reduzieren können (Aslaksen und Flaten 2008; Balodis et al. 2011).

Akute Stressreaktionen können beim Menschen auf verschiedene Weise erfasst werden. Subjektives Stressempfinden z.B. ausgedrückt in verstärkter Anspannung, Unruhe oder als vermehrte Ängstlichkeit (Jezova et al. 2004; Rohrman et al. 1999; Schandry 2006) können auf einer visuellen Analog-Skala (VAS) oder mit dem „State/Trait Anxiety Inventory“ (STAI X) erfasst werden (Facco et al. 2013; Joyce et al. 1975; Spielberger et al. 1983). Physiologische Parameter, die das Stressempfinden des Individuums widerspiegeln sind unter anderem Blutdruck- und Pulserhöhung (Allen et al. 2014; Dickerson und Kemeny 2004; Klinker und Bauer 2003). Ob und in wie weit die veränderte Wahrscheinlichkeit, das Verum Präparat zu erhalten eine

erwartungsinduzierte Placebo-Reaktion hervorruft und somit reduzierend auf eine akute Stress-Reaktion einwirkt, soll an Hand der durchgeführten Studie ermittelt werden.

Mit Hilfe des praxisnahen EXOT-Designs soll überprüft werden, ob ProbandInnen der offenen Gruppe, die zu 100% wissen, dass sie das Medikament (Neurexan®) erhalten, ein geringeres Stresserleben aufweisen als ProbandInnen der doppel-blinden Verum-Gruppe, die Neurexan® auch erhielten, sich dessen jedoch nur zu 50% sicher sein konnten. Zusätzlich wurden die ProbandInnen der offenen Gruppe informiert, dass Neurexan® ein sehr wirksames Medikament sei und experimentelle Wirkungsnachweise vorlägen. Die Wirkungserwartung sollte sowohl über die erhöhte Wahrscheinlichkeit Neurexan® zu erhalten, als auch die positive Suggestion gesteigert werden.

Es wird angenommen, dass ProbandInnen der offenen Gruppe, auf Grund der erhöhten Wirkungserwartung, ein geringeres Stresserleben nach der erfahrenen Stress-Induktion aufweisen als ProbandInnen der doppel-blinden Verum-Gruppe, obwohl diese auch die wirksame Medikation erhielten.

Die Reduktion des Stresserlebens wurde mittels zweier visueller Analog-Skalen (VAS) zu Anspannung und Nervosität, dem State/Trait Anxiety Inventory (STAI) zum aktuellen Angstempfinden, sowie Blutdruck- und Puls-Veränderung als Ausdruck physiologischer Stressreaktionen objektiviert.

2.1.2 Einfluss von Einstellungen und Vorerfahrungen auf Placebo-Reaktionen und die Verum-Gesamtwirkung

Unter den bekannten Moderatoren der Placebo-Reaktionen sind Vorerfahrungen die Einflussvariablen, denen am ehesten eine prädiktive Funktion in Bezug auf die entstehenden Placebo-Reaktionen nachgewiesen werden konnten (Colloca und Benedetti 2006; Kessner et al. 2013). Effekte, die durch Vorerfahrungen entstehen, können durch assoziative Lernmechanismen (Benedetti et al. 2004b; Goebel et al. 2002; Voudouris et al. 1985) sowie soziale Lernmechanismen (Colloca und Benedetti 2009) erklärt werden. Darüber hinaus haben Vorerfahrungen Einfluss auf die Erwartungshaltung des Individuums (Klinger et al. 2010) und sind an der Entstehung von persönlichen Einstellungen (Ajzen 2001) beteiligt. Auf diese Weise beeinflussen sie auch die Entstehung und Modulation von Placebo-Reaktionen.

Wie stark Placebo-Reaktionen sind und wie lange Diese andauern hängt unter anderem davon ab, wie oft die Konditionierungsprozesse im Sinne von sich wiederholenden Erfahrungen abgelaufen sind (Colloca et al. 2010).

Im Gegensatz zur persönlichen Einstellungen, denen nur Wirksamkeit nachgewiesen werden konnten wenn die Übereinstimmung von erfragtem Thema und angewandter Intervention besonders hoch war (Ajzen und Fishbein 1977), ist die benötigte Spezifität bei Vorerfahrungen nicht so ausgeprägt. Die Übertragbarkeit der Effekte auf andere Interventionen, sog. „Carry-over-Phänomen“, wird angenommen (Kessner et al. 2013). Das bereits erwähnte „Korrespondenzprinzip“ (siehe Kapitel 1.5.1) beachtend, sowie Einflussvariablen wie „soziale Normen“ und „die Erreichbarkeit des erwünschten Ziels“ einfließen lassend (siehe Kapitel 1.5.1), ist auch die persönliche Einstellung eines Menschen in der Lage Placebo-Reaktionen entstehen zu lassen (Linde et al. 2007; Nestoriuc et al. 2010). Bei positiver persönlicher Einstellung der gewählten Intervention gegenüber wird eine gleichartige Erwartungshaltung dieser gegenüber als erklärender Mechanismus postuliert (Carlson 2004; Kraus 1995).

Auch wenn die Datenlage in der wissenschaftlichen Literatur nicht eindeutig ist, so kann eine moderierende Funktion angenommen werden.

Dem Autor ist keine Arbeit bekannt, in der die Kombination von Vorerfahrungen und persönlicher Einstellung, welche im Vorfeld weder selektiert noch manipuliert wurden, als Prädiktorvariablen für Placebo-Reaktionen bei akuten Stressreaktionen überprüft wurden.

In der vorliegenden Arbeit soll daher untersucht werden, ob die Vorerfahrungen und persönlichen Einstellungen der ProbandInnen einen Einfluss auf das Ausmaß des Stresserlebens indiziert durch den TSST nach Einnahme der Studienmedikation nehmen.

Es wird erwartet, dass ProbandInnen, die positive Vorerfahrungen mit Neurexan® oder anderen Naturheilmitteln sammeln konnten und gleichzeitig eine positive oder zumindest offene persönliche Einstellung diesen gegenüber angeben, nach Einnahme des Präparats einen geringeren Anstieg des Stresserlebens wahrnehmen, als ProbandInnen mit negativen oder neutralen Vorerfahrungen, sowie einer ablehnenden Haltung diesen gegenüber. Ob Vorerfahrungen und persönliche Einstellungen eine Prädiktorfunktion auf den Wirksamkeitseffekt einer medikamentösen Intervention bei akuten Stressreaktionen und damit auf die Placebo-Reaktion ausüben, wird demzufolge angenommen.

Neben den lernspezifischen Mechanismen werden beschriebene Effekte durch kognitive Prozesse vermittelt. Sowohl positive Vorerfahrungen als auch eine offene persönliche Einstellung erzeugen eine verstärkte positive Erwartungshaltung auf den Erfolg der Intervention (Klinger et al. 2010; Kraus 1995). Da die offene Verum-Gruppe die

Erwartungssicherheit, das wirksame Medikament zu erhalten, bietet, ist zu erwarten, dass sich dieser Effekt besonders in der offenen Verum-Gruppe widerspiegelt.

2.2 Hypothesen

Folgende Hypothesen wurden erarbeitet.

2.2.1 Erwartungs-Effekte durch wissentliche Verum-Einnahme (H1)

A: ProbandInnen, die bewusst das Verum-Präparat (OL Neurexan®) einnehmen, weisen ein geringeres Stresserleben auf, gemessen mittels Anstiege der VAS-Anspannung (H1.A.1) und VAS-Nervosität(H1.A.2), als Probanden der doppel-blinden Verum-Gruppe (DB Neurexan®).

B: ProbandInnen, die bewusst das Verum-Präparat (OL Neurexan®) einnehmen, weisen ein geringeres Stresserleben auf, gemessen mittels Anstieg des STAI X1 (H1.B) für die akute Ängstlichkeit, als ProbandInnen der doppel-blinden Verum-Gruppe (DB Neurexan®).

C: ProbandInnen, die bewusst das Verum-Präparat(OL Neurexan®) einnehmen, weisen ein geringeres Stresserleben auf, gemessen anhand der physiologischen Parameter Herzfrequenz (H1.C.1), systolischer Blutdruck (H1.C.2) und diastolischer Blutdruck (H1.C.3), als Probanden der doppel-blinden Verum-Gruppe (DB Neurexan®).

2.2.2 Einfluss von Einstellungen und Vorerfahrungen auf Placebo-Reaktionen und die Verum-Gesamtwirkung (H2)

A: Es wird angenommen, dass ProbandInnen, die eine positive oder offene persönliche Einstellung in Kombination mit positiven Vorerfahrungen Neurexan® oder alternativmedizinischen Methoden gegenüber angeben, einen geringeren Anstieg des Stresserlebens nach TSST empfinden gemessen mittels VAS-Anspannung (H2.A.1) und VAS-Nervosität (H2.A.2) und dass sich dieser Effekt anhand der Einstellung und Vorerfahrungen vorhersagen lässt.

B: Es wird angenommen, dass ProbandInnen, die eine positive persönliche Einstellung bzw. positive Vorerfahrungen Neurexan® oder alternativmedizinischen Methoden gegenüber angeben, besonders in der offenen

Applikation des Medikaments (OL Neurexan®), einen geringeren Anstieg des Stresserlebens nach TSST empfinden, gemessen mittels VAS-Anspannung (H2.B.1) und VAS-Nervosität (H2.B.2), empfinden.

Aufgrund der Erwartungssicherheit verstärkt die offene Applikation des Medikaments die erwartungsinduzierten Effekte, die durch positive Einstellungen und positive Vorerfahrungen gegenüber dem Verum erzielt werden, noch zusätzlich. Es wird erwartet, dass sich dieser Effekt daher besonders in der offenen Verum-Gruppe zeigt und sich am ehesten voraussagen lässt.

3 Methodik

Die angewandten Methoden werden im folgenden Kapitel detailliert dargestellt. In jeweils eigenen Unterkapiteln werden das verwendete Studiendesign, die untersuchten Variablen, das Prüfpräparat, sowie Placebos und die Rekrutierung der Stichprobe vorgestellt. Im Anschluss werden die Messinstrumente, die relevanten Referenzwerte und die Untersuchungsabläufe erläutert. Komplettiert wird die methodische Herangehensweise durch die Beschreibung der statistischen Datenauswertung. Abschließend werden kurz die Studie betreffende ethische Aspekte thematisiert.

3.1 Studiendesign

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten wurden im Rahmen einer klinischen Studie zur Wirksamkeitsüberprüfung von Neurexan® bei gesunden ProbandInnen in akuter, experimentell erzeugter Stresssituation erhoben. Das zugrunde liegende Studienmodell ist das Exot-Design (siehe. Kapitel 1.6.1) (Doering und Rief 2012a). Es besteht aus einer Teilstudie, die einer konventionellen doppelt verblindeten, placebo-kontrollierten Studie entspricht, und einer zweiten Teilstudie, die aus einem offenen Arm sowie einer natürlichen Verlaufskontrollgruppe besteht. Beide Teilstudien unterscheiden sich nur auf Grund der vorgegebenen Untersuchungsbedingungen.

Der Versuchsplan besteht aus einem unbalancierten, teilfaktoriellen Untersuchungsdesign mit Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten. Es beinhaltet die beiden unabhängigen Variablen Medikation (UV1) und Wissen über die Verum-Einnahme (UV2), aus denen durch Kombination (siehe Tabelle 3.1) eine gemeinsame Variable Behandlungsbedingung (UVB) geschaffen wurde. Die abhängigen Variablen (AVs) werden durch die psychologischen und physiologischen Stressreaktionen der ProbandInnen, mit unterschiedlichen Instrumenten gemessen, dargestellt. Folgende Grafik verdeutlicht die Behandlungsbedingungen.

Tabelle 3.1 Darstellung der unabhängigen Variablen

Wissen	Sicheres Wissen, Wirkstoff zu erhalten	Unsicheres Wissen, Wirkstoff zu erhalten	Sicheres Wissen, keinen Wirkstoff zu erhalten
Medikation			
Neurexan®	X	X	
Placebo		X	
Keine			X

Anmerkung 1: X=finalisierte Behandlungsbedingung (UVB) als Produkt der AV-Kombination

In der vorliegenden Arbeit wurde als Teilaspekt der gesamten Studie der Einfluss des Wissens um die Medikamenteneinnahme und von Vorerfahrungen sowie persönlichen Einstellungen zu dem Medikament auf das therapeutische Outcome beleuchtet. In diesem Zusammenhang werden in der vorliegenden Arbeit nur Teile der gesammelten Daten zur statistischen Auswertung herangezogen. Zum besseren Verständnis wird im Folgenden jedoch nahezu der gesamte Studienablauf dargestellt. Des Weiteren erfolgte die statistische Auswertung für diese Arbeit unabhängig von der Gesamtauswertung der Studienergebnisse.

3.2 Variablen-Beschreibung

In der vorliegenden Arbeit werden wie zuvor beschrieben zwei unabhängige Variablen (UV1 & UV2), die daraus geformte unabhängige Variable Behandlungsbedingung (UVB), zwei Prädiktor-Variablen (PVs), sowie von diesen abhängige Variablen (AVs) untersucht.

3.2.1 Unabhängige Variablen

UV1 – Medikation: Es sind drei Ausprägungen dieser Variable möglich. ProbandInnen konnten entweder das Verum Neurexan® erhalten, ein subjektiv identisches Placebo, oder aber keine therapeutische Intervention erhalten.

Med-Neu: Neurexan®

Med-Pla: Placebo

Med-No: keine therapeutische Intervention

In den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Hypothesen H1 und H2.B besitzt die Variable Medikation (UV1) nur die Ausprägung Neurexan® (Med-Neu). In der Fragestellung H2.A sind bei der Variablen Medikation (UV1) sowohl die Ausprägungen Neurexan® (Med-Neu), als auch Placebo (Med-Pla) möglich.

UV2 - Wissen über die Verum-Einnahme: Auch bei der zweiten unabhängigen Variablen sind drei Ausprägungen möglich. ProbandInnen werden während den Studieninstruktionen über die Wahrscheinlichkeit das Verum zu erhalten von den StudienleiterInnen aufgeklärt.

V-Ja: sichere Verum-Einnahme (100%)

V-50/50: mögliche Verum- oder Placebo-Einnahme (50%)

V-Nein: sichere Nicht-Einnahme eines Medikaments (0%)

In den Auswertungen der Hypothesen 1 und 2.A der vorliegenden Arbeit sind sowohl die Ausprägungen „sichere Verum-Einnahme“(V-Ja) und „mögliche Verum- oder Placebo-Einnahme (V-50/50)“ der Variable UV2 möglich. In der Evaluierung der Hypothese 2.B ist für diese Variable nur die Ausprägung „sichere Verum-Einnahme“(V-Ja) möglich.

UVB – Behandlungsbedingung: Aus der Kombination dieser UVs wird die unabhängige Variable Behandlungsbedingung (UVB) geformt. Diese besitzt folgende Ausprägungen.

OL Neurexan®	=	(Med-Neu & V-Ja) Einnahme von Neurexan® und sicheres Wissen darüber
DB Neurexan®	=	(Med-Neu & V-50/50) Einnahme von Neurexan®, aber nur 50% Sicherheit
DB-Placebo	=	(Med-Pla & V-50/50) Einnahme des Placebos, trotzdem 50% Annahme Verum zu erhalten
NC	=	(Med-No & V-Nein) keine Medikamenteneinnahme und sicheres Wissen darüber

3.2.2 Prädiktorvariablen

PV – Einstellung und Vorerfahrung: Zusätzlich zu den Variablen UV1, UV2 und den AVs werden in der Fragestellung H2 die Prädiktor-Variablen persönliche Einstellung und Vorerfahrung betrachtet. Zu diesen zählen:

VE-Nat: Vorerfahrung mit Naturheilmitteln

VE-Neu: Vorerfahrung mit Neurexan®

E-Nat: Einstellungen zu Naturheilmitteln

E-Neu: Einstellungen zu Neurexan®

3.2.3 Abhängige Variablen

AV – individuelle Stressreaktion: Bei den AVs handelt es sich um die Stressreaktion der ProbandInnen ausgelöst durch eine experimentell induzierte Stresssituation. Die „individuelle Stressreaktion“ der ProbandInnen wurde mittels psychologischer und physiologischer Messinstrumente zu verschiedenen Zeitpunkten erhoben. Es sind nur die für die vorliegende Arbeit relevanten Variablen genannt.

1. **VAS_An:** Anspannung gemessen mittels VAS (AV1)
2. **VAS_Ner:** Nervosität gemessen mittels VAS (AV2)

3. **STAI X1:** Ängstlichkeit gemessen mittels STAIX1 (AV3)
4. **HR:** Herzfrequenz gemessen mittels TFM (AV4)
5. **sBP:** systolischer Blutdruck gemessen mittels TFM (AV5)
6. **dBp:** diastolischer Blutdruck gemessen mittels TFM (AV6)

3.3 Messbarmachung oder Operationalisierung

Zur Messbarmachung der unabhängigen Variable UV1 wurden die ProbandInnen zufällig den vier Untersuchungsbedingungen Doppelblind (DB) Neurexan®, Doppelblind (DB) Placebo, Open-Label (OL) Neurexan® oder der Verlaufskontrollgruppe „Natural Course“ (NC) zugeteilt.

Die ProbandInnen der Neurexan®-Gruppen erhielten das Verum-Präparat und die ProbandInnen der Placebo-Gruppe eine subjektiv identische Placebo-Tablette. Die ProbandInnen des NC wurden keiner therapeutischen Intervention unterzogen.

Die Variable „Wissen über Verum-Einnahme“ (UV2) wurde operationalisiert, indem die VersuchsleiterInnen die ProbandInnen nach Studienbeginn, jedoch vor Einnahme der ersten Tablette (Ende T1), über die Gruppenzugehörigkeit aufklärten, welche zuvor durch Randomisierung (siehe Kapitel 3.4) festgelegt wurde.

Den ProbandInnen der OL Neurexan® Gruppe wurde mitgeteilt, dass sie zu 100% das Verum Präparat erhalten. Außerdem wurden sie mit Verweis auf die aktuelle Studienlage informiert, dass Neurexan® eine gute Wirksamkeit sowie Verträglichkeit aufweist.

Auch die ProbandInnen der NC-Gruppe wurden darüber aufgeklärt, dass sie zu 100% keine therapeutische Intervention erfahren werden. Den ProbandInnen der Gruppen DB Neurexan® und DB Placebo wurde mitgeteilt, dass die Wahrscheinlichkeit, das Verum-Präparat zu erhalten, 50% betrage. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 3.2.

<i>Tabelle 3.2 Kombinationsvariablen Behandlungsbedingung</i>			
Untersuchungsbedingung	UV1 Medikation	UV2 Wissen	UVB Behandlungsbed.
Open-Label Neurexan® (OL Neurexan®)	Neurexan®	100% Neurexan®	UVB1
Doppel-Blind Neurexan® (DB Neurexan®)	Neurexan®	50% Neurexan® vs. 50% Placebo	UVB2
Doppel-Blind Placebo (DB Placebo)	Placebo	50% Neurexan® vs. 50% Placebo	UVB3
Natürlicher Verlauf (NC)	Keine	0% Neurexan®	UVB4

Die doppelte Verblindung für die Gruppen DB Placebo und DB Neurexan wurde gewährleistet, indem die Randomisierung durch ein internetbasiertes Computerprogramm durchgeführt wurde. Daher waren die VersuchsleiterInnen nur darüber informiert, dass die ProbandInnen der doppelblinden Behandlungsbedingung im Allgemeinen angehörten. Zusätzlich gab das Computerprogramm eine Individuen-spezifische, fortlaufende Nummer heraus, anhand derer erst nach Ablauf der kompletten Datenerhebung die genaue Gruppenzugehörigkeit nachvollzogen werden konnte. Auch die ProbandInnen waren sich der Behandlungszugehörigkeit nicht näher bewusst, da Medikament und Medikamentenverpackung vom Hersteller so produziert wurden, dass sie, bis auf die auf der Verpackung notierten fortlaufenden Nummer, identisch erschienen.

Die Prädiktorvariablen (PV) Vorerfahrung und Einstellung wurden mit einem Fragebogen, der Teil des „Medical-Assessments“ zu T-1 war, erhoben und operationalisiert. Im Anamnesegespräch erfragte die Studienärztin Vorerfahrungen und Einstellungen der PatientInnen und notierte die Antworten auf einer 5 stufigen Likert-Skala. Es wurde erfragt, wie häufig die ProbandInnen im letzten Jahr Naturheilmittel bzw. Neurexan eingenommen hatten, um Vorerfahrungen zu ermitteln. Um eine Einstellung zu erfassen, wurde erfragt, ob die ProbandInnen einer Aussage zur Wirksamkeit von Naturheilmitteln bzw. Neurexan® zustimmen. Der komplette Fragebogen des Medical-Assessments findet sich in Anhang 1.

Die Veränderung der individuellen Stressreaktion (AV) wurde in unterschiedlichen Kenngrößen von Zeitintervall T1 bis T15 gemessen. Die Veränderung der Anspannung und Nervosität wurde zu jedem Zeitintervall mittels visueller Analog-Skala (VAS) mit Ausnahme von T9 operationalisiert. Die Zustandsangst wurde in den Zeitintervallen T5, T10 und T15 mit dem STAI X1 erfasst. Mit dem Task-Force-Manager® (TFM) wurden von T7 bis T12 kontinuierlich Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF) erfasst. Zur Vereinfachung wurden Mittelwerte der kardiovaskulären Parameter für jedes Intervall von T7 bis T12 gebildet. Diese dienen der Messbarmachung der physiologischen Stressreaktion.

Eine genaue Beschreibung der verwendeten Messinstrumente folgt in Kapitel 3.8.

3.4 Randomisierung

Die Randomisierung beschreibt die zufällige Zuweisung der ProbandInnen zu den jeweiligen Untersuchungsbedingungen, welche zuvor dargestellt wurden. Diese erfolgte gleichmäßig im Verhältnis 1:1 zu den bereits erwähnten Teilstudien. Zusätzlich wurde nach Geschlecht und Studienzentrum stratifiziert, d.h. gleichmäßig verteilt.

Die zufällige Verteilung wurde mittels internetbasierter Computersoftware, „Statistical Analysis System“ (SAS®) von einer Contract Research Organisation (CRO) gewährleistet. CRO wurde von „Biologische Heilmittel Heel“, dem Sponsor der Studie, beauftragt.

Die VersuchsleiterInnen mussten zum Zeitpunkt T0, nach Studieneinschluss der ProbandInnen, Geburtsdatum und Geschlecht der jeweiligen ProbandIn in eine Internetmaske („Interactive Web Response System“ (IWRS)) eingeben. Es erfolgte die zufällige Zuweisung zur Behandlungsbedingung und zusätzlich, falls notwendig, die Ausgabe einer Medikationsnummer, anhand derer die passend beschriftete Medikamentendose ausgewählt werden konnte. Die Medikamentenverpackungen der Bedingungen DB und OL waren, um Verwechselungen zu vermeiden, zusätzlich farblich unterschiedlich gekennzeichnet. Um die doppelte Verblindung zu gewährleisten, blieben die vollständigen Randomisierungscodes und die damit verbundene Zuordnung von ProbandInnen zur Behandlungsbedingung bis zur Beendigung der Datenerhebung an beiden Studienzentren unter Verschluss bei der CRO.

Nach erfolgreicher Randomisierung wurde den ProbandInnen mitgeteilt, ob sich diese in der OL-, DB- oder NC-Bedingung befanden.

3.5 Prüfpräparat und Placebo

Bei dem in der Studie verabreichten Prüfpräparat handelt es sich um Neurexan®, ein biologisches Kombinationspräparat mit verdünnten Wirkstoffanteilen.

ProbandInnen der Placebo-Gruppe erhielten ein identisch erscheinendes Placebo ohne Wirkstoffgehalt. Das identisch erscheinende Placebo, welches auch von „Biologische Heilmittel Heel“ produziert wurde, bestand nur aus den Grundstoffen Magnesiumstearat und Laktose-Monohydrat.

Neurexan® ist in Deutschland seit 2010 zur Behandlung von Schlafstörungen, nervösen Unruhezuständen und chronischem Stress zugelassen und in Apotheken frei verkäuflich.

Es wird vom Sponsor der Studie, der Firma „Biologische Heilmittel Heel“, produziert und enthält bezogen auf eine Tablette folgende Inhaltsstoffe:

<i>Tabelle 3.3 Zusammensetzung von Neurexan®</i>		
Wirkstoff	Verdünnungsgrad	Wirkstoffgehalt
Passiflora incarnata (Passionsblume)	D2	0.6 mg
Avena sativa (Hafer)	D2	0.6 mg
Coffea arabica (Kaffeesamen)	D12	0.6 mg
Zincum isovalerianicum (Zink der Baldriansäure)	D4	0.6 mg
<i>Anmerkung1: D=10-facher Verdünnungsgrad; Zahl=Potenz; D2=10²-fache Verdünnung; Angaben gemäß (Biologische Heilmittel Heel GmbH 2011).</i>		
<i>Anmerkung2: Magnesiumstearat und Laktose-Monohydrat werden als Grundstoffe der Tablette verwendet</i>		

Neben den auch in der Studie angewandten Tabletten, die AnwenderInnen unter der Zunge zergehen lassen sollten, ist Neurexan® auch in Tropfenform im Handel erhältlich. Die normale vom Hersteller empfohlene Anwendungsdosierung beläuft sich auf 1 bis 3 Tabletten pro Tag. Bei akuten Beschwerden kann diese auf bis zu 12 Tabletten im Abstand von 30-60 Minuten am Tag gesteigert werden. Die Anwendung ist für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren zugelassen. Neben- oder Wechselwirkungen sind bis zum aktuellen Zeitpunkt nicht bekannt (Biologische Heilmittel Heel GmbH 2011).

Es existieren wissenschaftliche Wirkungsnachweise für Neurexan®. In einer 2012 von Dimpfel et al. veröffentlichten Arbeit zeigten sich ähnlich beruhigende Effekte unter Neurexan®-Einnahme bei Ratten im Elektroenzephalogramm (EEG) wie für Baldrian und Passionsblume. Ein positiver Effekt für stressbezogene Störungen wird erwogen (Dimpfel et al. 2012). Klinisch konnte eine Verbesserung der Schlafqualität und eine Verringerung nervöser Unruhe bei ProbandInnen mit Schlafstörungen in einer nicht Placebo-kontrollierten Studie gezeigt werden (Waldschütz und Klein 2008).

Die deutlichsten Wirksamkeitsnachweise erbrachten Hubner et al., welche zeigen konnten, dass bei PatientInnen, die unter nervöser Unruhe litten und 2 Wochen lang Neurexan® im hausärztlichen Setting einnahmen, eine leichte Symptomverbesserung, auch im Gegensatz zu einem Baldrianpräparat, zu verzeichnen war (Hubner et al. 2009).

Im Rahmen einer Placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studie wurde bisher noch kein Wirksamkeitsnachweis für Neurexan® überprüft.

Der aktuelle Beipackzettel findet sich in Anhang 3.

3.6 Stichprobe und ProbandInnenrekrutierung

Die Studie wurde als multizentrische Studie parallel am Psychologischen Institut der Philipps-Universität Marburg und am Institut für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Ziel der Studie war die Wirksamkeitsüberprüfung von Neurexan® zur Linderung einer akuten Stressreaktion bei gesunden Männern und Frauen zwischen 31 und 59 Jahren. Unter Einbeziehung vorheriger Studienergebnisse zu Neurexan® von Hubner et al. und Waldschütz et al. wurde mittels Poweranalyse eine Gruppengröße von ≥ 30 ProbandInnen errechnet, die ausreiche, um eine statistisch valide Aussage treffen zu können (Hubner et al. 2009; Waldschütz und Klein 2008). Bei 2 Teilstudien mit insgesamt 4 Gruppen ergibt sich daraus eine Teilnehmerzahl von 120 ProbandInnen. Zur Sicherstellung der ausreichenden Menge von mindestens 120 ProbandInnen mit vollständigem Datensatz bei Abschluss der Studie, sogenannte Drop-Outs einplanend, sollten insgesamt die Daten von 35 ProbandInnen pro Gruppe, also 140 Datensätze erhoben werden.

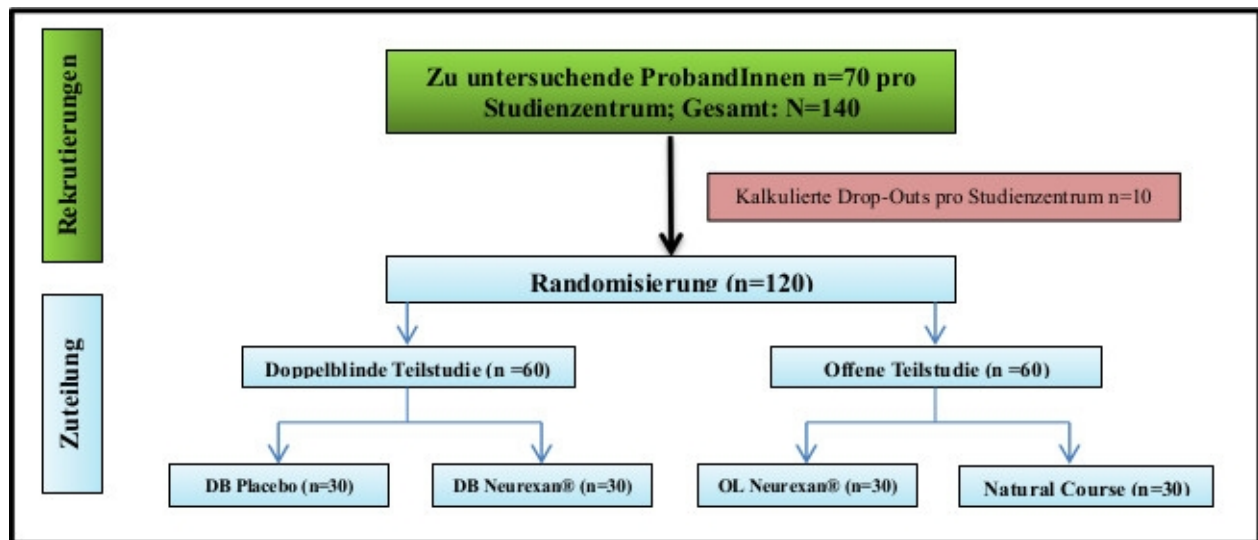
Die Datenerhebung begann im Oktober 2012 und endete nach 6 monatiger Dauer im April 2013. Nach 233 durchgeführten telefonischen Screeninggesprächen konnten 139 ProbandInnen zum ärztlichen Vorgespräch eingeladen werden. Vierundneunzig BewerberInnen wurden aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien direkt telefonisch von der Teilnahme ausgeschlossen. Im ärztlichen Vorgespräch, einen Tag vor dem eigentlichen Untersuchungstag, wurden 3 und zu Beginn der eigentlichen Untersuchung, vor Randomisierung, 5 ProbandInnen ausgeschlossen. Nach erfolgter Randomisierung kam es zu 3 weiteren Ausfällen (Drop-Out), sodass sich eine Gesamtstichprobe von $N = 128$ TeilnehmerInnen ergab. Die Liste der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 2. Jedes Studienzentrum hat in Eigenregie die Hälfte der TeilnehmerInnen, also 70 Personen, rekrutiert. In Marburg wurden ab Studienbeginn Aushänge im Stadtgebiet getätigt und im weiteren Verlauf mehrfach Anzeigen in kostenlosen Wochenzeitschriften geschaltet. In Essen dagegen wurde nur einmalig eine Anzeige in einer Tageszeitung geschaltet und vorwiegend mit Aushängen an der Universität und in der Innenstadt ProbandInnen geworben.

Vom Sponsor „Biologische Heilmittel Heel“ wurden 200 € für die vollständige Teilnahme an die ProbandInnen gezahlt. Bei vorzeitiger Beendigung der Studie im Screening (Studienvisite V2) oder während der eigentlichen Untersuchung (Studienvisite V3, nach

Randomisierung, jedoch vor Beendigung der Untersuchung), wurde eine anteilige Aufwandsentschädigung gezahlt.

Eine grafische Darstellung der Stichprobenerhebung und Randomisierung findet sich in Abbildung 3.11.

Abbildung 3.11 Grafische Darstellung der Stichprobenerhebung und Randomisierung



Anmerkung1: n=Anzahl ; N=Gesamtanzahl der Studienpopulation

3.7 Messinstrumente

Die für die aufgestellten Hypothesen relevanten Messinstrumente, die in der Studie Anwendung fanden, sind die Visuelle Analog Skala (VAS), das State-Trait-Angstinventar (STAI) sowie der Task-Force-Manager®(TFM). In den folgenden Unterkapiteln werden diese näher beschrieben.

3.7.1 Visuelle Analog Skala (VAS)

Die VAS wurde zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Anspannung und Nervosität verwendet. Es handelte sich hierbei um eine 10 Zentimeter lange, bipolare Skala, deren Enden mit 0 und 100 gekennzeichnet waren, wobei 0 als keine und 100 als maximale Anspannung bzw. Nervosität definiert wurde (auf Anfrage erhältlich).

Die ProbandInnen waren angehalten, ihre aktuelle Anspannung bzw. Nervosität mit einem Kreuz auf der Skala zu vermerken. Die Strecke vom Nullpunkt bis zur Markierung der ProbandInnen wurde von den StudienleiterInnen zur Auswertung in Millimetern gemessen und als Zahlenwert vermerkt.

Die VAS wird seit 1988 häufig in der klinischen Forschung zur Operationalisierung von subjektiven Empfindungen, wie z.B. zur Messbarmachung von Schmerz, angewendet (Facco et al. 2011). Es konnte für die VAS diesbezüglich eine höhere Sensitivität gezeigt werden als für vergleichbare Skalensysteme (Joyce et al. 1975). Auch in Bezug auf Anspannungserleben konnte für die VAS eine gute Sensitivität nachgewiesen werden (Facco et al. 2013). Trotz anzunehmender Schwankungen der Gefühlslagen zeigt die VAS ein befriedigende bis gute Test Re-Test Reliabilität. Zuzüglich zu den befriedigenden Gütekriterien der VAS zeichnet sich diese durch eine simple Handhabung für die ProbandInnen und dementsprechend geringe Fehlerraten aus (Luria 1975; Rossi und Pourtois 2012).

Somit ist die VAS ein geeignetes Verfahren, um das subjektive Stresserleben der ProbandInnen, gemessen in Nervosität und Anspannung, über den Zeitraum der Untersuchung zu erfassen.

3.7.2 State-Trait-Angstinventar

Das State-Trait-Angstinventar (State-Trait-Anxiety-Inventory) wurde von Spielberger und Kollegen erarbeitet und findet seit 1983 in der aktuellen Form Anwendung in der Erfassung von Zustandsangst (STAI X1) und von Angst als Persönlichkeitscharakteristikum (STAI X2). Die Erfragung erfolgt in 2 separaten Bögen à 20 Aussagen, welche mittels einer 4-stufigen Likert-Skala, je nach Zustimmung, bewertet werden (Spielberger et al. 1983).

In der vorliegenden Arbeit wurde nur der Bogen zur Erfassung der Zustandsangst (STAI X1), welcher das momentane emotionale Befinden der Person abfragt, verwendet (Spielberger et al. 1983). Die Erfragung erfolgte in unterschiedlichen Zeitintervallen vor und nach der Stressintervention. In leicht abgeänderter Anwendung bezog sich die Erfragung der Zustandsangst kurz nach der Stressintervention nicht auf die aktuelle Zustandsangst, sondern auf die zuvor erlebte Stresssituation, da während der Durchführung der Stressintervention eine simultane Beantwortung des Fragebogens nicht möglich war.

Für den STAI X2 mit Bezugszeitraum von 2 Wochen konnte als Retest-Reliabilität eine hohe Korrelation von $r=0,86$ für die angewendete Skala nachgewiesen werden, für den STAI X1 jedoch nur eine Korrelation von $r=0,4$ (Rule und Traver 1983). Die Reliabilität ist das Maß der Verlässlichkeit einer Messung und beschreibt die Replizierbarkeit der Messung unter gleichen Bedingungen. Sie gilt neben Validität (s. Kapitel 1.6.1) und Objektivität, als eines der wichtigen Gütekriterien der empirischen Forschung. Bei der

Retest-Reliabilität wird dieselbe Messung an derselben Person zu unterschiedlichen Zeitpunkten wiederholt und die Konstanz der Messwerte kontrolliert. Eine Übereinstimmung bzw. Korrelation von $r \geq 0,8$ wird als zufriedenstellend betrachtet (Lienert und Raatz 1998). Trotz nicht optimaler Restest-Reliabilität für die Zustandsangst wurde der STAI X1 zu deren Erfassung in der Studie verwendet.

3.7.3 Task Force® Monitor (TFM)

Der Task Force® Monitor (TFM) ist ein kardiologisches Diagnose- und Überwachungssystem der Firma CNSystems Medizintechnik GmbH, welches der nichtinvasiven Messung hämodynamischer Parameter dient. An den TFM kann ein Vier-Pol-Elektrokardiogramm (EKG), eine Oberarmblutdruckmanschette und eine Zwei-Finger-Blutdruckmanschette angeschlossen werden. Mit Hilfe hinterlegter Software der gleichnamigen Firma können sowohl die Herzfrequenz, ein Zwei-Kanal-EKG, der Blutdruck (oszillometrisch mit Oberarmmanschette und nichtinvasiv-kontinuierlich mit Fingermanschetten [CNAP]), sowie weitere hämodynamische Parameter ermittelt werden. Die übermittelten Daten wurden mittels eines in das System integrierten PCs mit Microsoft® Windows 7 Betriebssystem und zugehöriger TFM-Software aufgezeichnet und gespeichert. Zur weiteren Verarbeitung konnten die Daten in ein Excel-Format exportiert werden. Die Fingermanschette zur nichtinvasiven-kontinuierlichen Blutdruckmessung setzte sich aus zwei zusammenhängenden fingerumschließenden Manschetten für Mittel- und Zeigefinger mit oszillometrischen Sensoren und einem damit verbundenen Steuerelement zusammen. Die Fingermanschetten waren in drei Größen (S, M, L) vorhanden. Auch die oszillometrische Oberarmblutdruckmanschette war in drei Größen (S, M, L) verfügbar. Diese wurde in der durchgeführten Messung jedoch nur zur Kalibrierung der Fingermanschetten zu Messbeginn und beim Raumwechsel (siehe Ablauf in Kapitel 3.6.3) eingesetzt. Das Vier-Pol-EKG wurde mittels Klebe-Elektroden am Oberkörper der ProbandInnen befestigt. (CNSystems: Task Force® Monitor Handbuch V2.1 2005).

Zur Initiierung der Messung wurden Screeningnummer, Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht der ProbandInnen in die Softwaremaske eingegeben und das gewünschte Programm gewählt. Auf der grafischen Oberfläche konnte nach Kalibrierung der Messgeräte ein Zwei-Kanal-EKG (Einthoven I und II) grafisch, die Herzfrequenz (HR) in bpm, der kontinuierlich abgeleitete systolische (sBP) und diastolische Blutdruck (dBP) in mmHg, sowie die Herzratenvariabilität (HRV) in bpm abgelesen werden. Zusätzlich wurde die gemessene Zeit auf dem Bildschirm im Format hh:mm:ss angezeigt.

Zur vereinfachten Auswertung der hämodynamischen Parameter wurden Zeitintervalle, dem Studienablauf angepasst, voreingestellt, für welche der TFM zusätzlich die Mittelwerte berechnete und tabellarisch ausgab. In der gespeicherten Ausgabe wurden die Mittelwerte für HR, sBP, dBP und HRV für die Intervalle T6-T12, sowie dazwischen befindliche Pausen, aufgelistet.

Für den TFM konnte gezeigt werden, dass dieser den systolischen und diastolischen Blutdruck im Vergleich mit invasiv-kontinuierlicher Messung mittels arterieller Verweilkanüle präzise und ohne Unterbrechungen abbilden kann. Auch für die Herzfrequenz konnten keine signifikant unterschiedlichen Messwerte gezeigt werden, sodass der TFM valide kardiologische Ergebnisse liefert (Fortin et al. 2013; Fortin et al. 2001). Die Standardabweichungen für die Herzfrequenz lagen bei Fortin et al. bei 3,46/min, für den systolischen Blutdruck zwischen 8-11,7 mmHg und für den diastolischen Blutdruck bei 4,9-6,8 mmHg (Fortin et al. 2001).

Im klinischen Alltag wird der TFM unter anderem in der kardialen Ischämiediagnostik und zur Synkopenabklärung eingesetzt (Siegelová und Fiser 2006). Zusätzlich konnten Wagner et al. darstellen, dass die kontinuierliche Blutdruckmessung mittels TFM der Intervallmessung mittels Oberarmmanschette in Bezug auf Reaktionszeit und Abbildung der realen hämodynamischen Situation überlegen ist (Wagner et al. 2014).

Da in der durchgeführten Untersuchung die klinische Möglichkeit der Anlage einer invasiven Blutdruckmessung ohnehin nicht gegeben war, trotzdem jedoch möglichst präzise und „zeitnahe“ hämodynamische Werte erzielt werden sollten, wurde der TFM eingesetzt.

3.8 Durchführung/Studienablauf

Die komplette Studie bestand aus 3 Studienvisiten (V1-V3), die von den ProbandInnen zur erfolgreichen Teilnahme an verschiedenen Tagen durchlaufen werden mussten. Jeweils an einem separaten Tag fanden das Pre-Screening (V1), das Screening (V2) sowie die eigentliche Untersuchung (V3) statt. Die Durchführung der einzelnen Untersuchungsabschnitte wurde auch innerhalb der Studienzentren aus organisatorischen Gründen von verschiedenen Personen durchgeführt. Um Verzerrungen und systematische Unterschiede möglichst zu reduzieren, wurden Abläufe vereinheitlicht, in einem Skript schriftlich festgehalten und vor Studienbeginn eingeübt. Die einzelnen Studienvisiten werden im Folgenden detailliert dargestellt.

3.8.1 Pre-Screening – V1

Potentielle TeilnehmerInnen, die sich auf die Rekrutierungsanzeige im Studienzentrum meldeten, nahmen an einem standardisierten telefonischen Interview (Pre-Screening V1- auf Anfrage erhältlich) teil, welches neun bis zwei Tage vor der eigentlichen Untersuchung stattfand.

Es wurden sowohl die Ziele und der Ablauf der Studie von geschulten StudienmitarbeiterInnen vorgestellt, als auch, bestimmte Ein- bzw. Ausschlusskriterien abfragend, potentielle TeilnehmerInnen zum ärztlichen Screening-Termin eingeladen.

ProbandInnen mit passendem Profil wurden zum ärztlichen Vorgespräch (Screening V2) eingeladen. Die Anzahl potentieller Drop-Outs im ärztlichen Screening sollte durch das telefonische Pre-Screening minimiert werden.

3.8.2 Screening – V2

Das ärztliche Vorgespräch (Screening) diente als zweite Studienvisite der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie zur Information der potentiellen TeilnehmerInnen. Dieses musste zwischen acht und einem Tag vor der eigentlichen Untersuchung (V3), aber nach dem Pre-Screening, stattfinden.

Die sich in der näheren Auswahl befindenden potentiellen TeilnehmerInnen wurden von den StudienärztInnen detailliert über die Ziele, Hintergründe und den Ablauf der Studie aufgeklärt. Das Gespräch dauerte ca. 30 Minuten. Zusätzlich erhielten sie weiteres Aufklärungsmaterial und die Einverständniserklärung in schriftlicher Form zur Mitnahme. Die Einverständniserklärung musste erst am Untersuchungstag (V3) unterschrieben werden, sodass eine ausreichende Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden zur Verfügung stand.

3.8.3 Untersuchung – V3

Es werden die für die Fragestellung relevanten Abläufe des Untersuchungstages dargestellt. Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 3.12.

Am Untersuchungstag fanden sich die ProbandInnen morgens zu einer vereinbarten Uhrzeit vor den Untersuchungszimmern ein. Der Ablauf des Untersuchungstages war in 17 Zeitintervalle T-1 bis T15 eingeteilt. Zu Beginn (T-1) wurde die aktuelle Gesundheit der ProbandInnen am Untersuchungstag überprüft und die Einwilligungserklärung gemeinsam mit oder im Beisein der StudienärztInnen unterschrieben. Zusätzlich ermittelten die StudienärztInnen im Rahmen der Erfassung der medizinischen Vorgeschichte („Medical-Assesment“-Anhang 1) die individuellen Einstellungen und

Vorerfahrungen zu Medikamenten, Naturheilmitteln und Neurexan®. Nach Feststellung der Eignung der ProbandInnen wurde diesen durch die StudienärztInnen das präinterventionelle Sicherheitslabor abgenommen und von den StudienleiterInnen wurde zu T0 die Randomisierung durchgeführt. Ab diesem Zeitpunkt wurde die restliche Untersuchung, mit Ausnahme der Durchführung des TSST (T9), durch eine/n der drei StudienleiterInnen durchgeführt. Alle Beteiligten folgten im Studienverlauf einem strengen, standardisierten Ablaufplan. Nach erfolgreicher Randomisierung wurden die ProbandInnen zu T1 von den StudienleiterInnen über die Gruppenzuteilung aufgeklärt, erhielten, falls notwendig (Ausnahme NC), weitere Informationen zur Tabletteneinnahme und die ProbandInnen der Gruppe OL Neurexan® wurden zusätzlich über die gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit des Verums informiert. Die erste Tabletteneinnahme erfolgte, mit Ausnahme von ProbandInnen der Gruppe NC, zu Beginn von Zeitintervall T2, genau 180 Minuten vor der experimentellen Stressinduktion mittels TSST. Es wurden insgesamt 6 Tabletten von den ProbandInnen eingenommen, welche nachfolgend, im 30-minütigen Abstand, jeweils zu Beginn des nachfolgenden Zeitintervalls (T2-T7) bis 30 Minuten vor T9, ausgehändigt wurden.

Im Intervall T 6 wurde den ProbandInnen von geschulten StudienmitarbeiterInnen ein Venenverweilkatheter gelegt, aus dem im Verlauf zu T7, T10 und T12, sowie zu T15 Blut abgenommen wurde. Die Blutproben von T7, T10 und T12 wurden auf Cortisol, Adrenalin, Noradrenalin und ACTH untersucht. Die Blutprobe von T15 diente nur als postinterventionelles Sicherheitslabor. Außerdem wurden in den Zeitintervallen T 7, T10, T11, T12 und T13 Speichelproben von den ProbandInnen gewonnen, die auf α -Amylase und Cortisol untersucht wurden. Die Verarbeitung der Proben erfolgte durch eine zusätzliche Hilfskraft.

Mit Beginn des Zeitintervalls T1 begann auch die Aufzeichnung des Anspannungs- und Nervositätserlebens mit Hilfe der zuvor beschriebenen VAS, jeweils einmalig pro Zeitintervall von T1-T15. Ausgenommen war nur das Zeitintervall T9, welches der Durchführung des TSST diente.

Blutdruck und Herzfrequenz wurden ab Zeitintervall T 7 bis zum Ende von T12 kontinuierlich über den TFM aufgezeichnet. Zum Ende des Intervalls T 6 wurden die EKG-Elektroden, die Oberarm-Blutdruckmanschette und die Fingermanschette zur kontinuierlichen Kreislaufüberwachung der ProbandInnen im stetig gleichen Schema angelegt und kalibriert. Nach Beendigung der Messung (T12) wurden diese wieder entfernt.

In der Software-Maske des TFM wurden die individuellen ProbandInnen-Daten, wie Größe, Alter und Geschlecht, hinterlegt und die einzelnen Messintervalle einprogrammiert.

Zu Beginn von T7 wurde die Messung gestartet. Die ProbandInnen mussten von T7 an in einem speziellen Stuhl bis zum Ende des Zeitintervalls T12 in sitzender Position verbleiben, um mögliche Bewegungsartefakte für die Messung zu minimieren. Zwei kurze Unterbrechungen der Aufzeichnung mussten vorgenommen werden, um den Raumwechsel zum TSST und wieder zurück durchführen zu können. Während des TSST wurde die Messung wieder fortgesetzt.

Zu den Zeitpunkten T5, T10 und T15 wurde der STAI X1 von den ProbandInnen ausgefüllt, um das aktuelle Angstniveau zu erfassen. Die Ergebnisse von T5 repräsentierten in diesem Falle das Ausgangsniveau der Ängstlichkeit der ProbandInnen, zu T10 und T15 wurden die Verlaufswerte erfasst.

Im Unterschied zu den Messungen zu T5 und T15 bezog sich das ermittelte Angstniveau zu T10 nicht auf die aktuelle Situation, sondern auf die zurückliegende Stresssituation im Zeitintervall T9.

Nach erfolgreicher Beendigung des Untersuchungsablaufs (Ende T15) wurden die zur Zahlung der Aufwandsentschädigung nötigen Daten erfasst und die ProbandInnen nach einem Debriefing verabschiedet.

Abbildung 3.12 Ablaufplan der Studienvsiste V3

Zeitpunkt	T-1	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12	T13	T14	T15
Minuten zu TSST	280	240	210	180	150	120	90	60	30	15	0	+15	+30	+45	+60	+75	+100
Eignungsprüfung	X																
Medical Assessment	X																
Informationen	X																
Tabletteneinnahme		X															
Randomisierung			X														
Instruktion				X													
Behandlungsbedingung					X												
Tabletteneinnahme				X	X	X	X	X	X								
TSST											X						
VAS (An&Ner)			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X
STAI X1							X					← X					X
Kardiovaskuläres Monitoring (HF&BP)								(X)	<X	X	X	X	X	X			
Anlage PVK								X									
Blutentnahmen	SX								X			X		X			SX
Speichelproben									X			X	X	X	X		

Anmerkung 1: X=in diesem Zeitintervall durchgeführt; SX=Sicherheitslabor; (X)=Kalibrierung; X=kontinuierliche Messung.
PVK= Peripher-Venöser-Katheter

3.9 Experimentelle Stressintervention - Trier-Social-Stress-Test (TSST)

Der TSST ist eine Methode zur reliablen Induktion von psychosozialen Stress (Tamashiro, Kellie L K et al. 2005). In den frühen 90er Jahren wurde der TSST von Kirschbaum und Anderen an der Universität zu Trier entwickelt (Kirschbaum et al. 1993) und findet seitdem als standardisiertes Verfahren zur experimentellen akuten Stressinduktion eine breite Anwendung in der klinischen Forschung (Het et al. 2009; Kudielka et al. 2004c; Wirtz et al. 2008). Verschiedenen Forschungsergebnissen zur Folge ist die Anwendung eines psychosozialen Stressors die Methode der Wahl bei Menschen, um eine signifikante Stressreaktion auszulösen (Dickerson und Kemeny 2004; Tamashiro, Kellie L K et al. 2005).

In einer kurzen Ruhe- bzw. Gewöhnungsphase wird ein eindeutiges Ausgangslevel etabliert (Baseline) (Balodis et al. 2011). Danach werden

die ProbandInnen einem Vorstellungsgespräch ausgesetzt, in welchem sie in freier Rede ihre persönliche Eignung für den selbst gewählten Traumjob darstellen müssen, um nachfolgend eine mathematische Subtraktionsaufgabe unter Zeitdruck zu lösen. Beide Aufgaben werden vor einem zweiköpfigen, beidgeschlechtlichen Gremium, sowie optischer und akustischer Aufzeichnung, zur zusätzlichen Intensivierung der Stresssituation, durchgeführt. Im Anschluss und auch in der Ruhephase werden physiologische und psychische Messwerte festgehalten und biologische Proben genommen, um Stressreaktionen auf unterschiedlichen Ebenen bewerten zu können (Kirschbaum et al. 1993). Die Kombination aus öffentlichem Sprechen, kognitiv-mathematischer Anforderung und sozialer Bewertung löst bei den meisten ProbandInnen moderaten Stress aus, der besonders an Veränderungen der HPA-Achse, aber auch anderen physiologischen und psychologischen Parametern festgehalten werden kann (Dickerson und Kemeny 2004; Kirschbaum et al. 1993; Kudielka et al. 2004c).

Besonderen Einfluss auf die Stressreaktion üben die für die ProbandInnen nicht kontrollierbare Situation und die erwarteten negativen Konsequenzen, einer sozialen Be- bzw. Abwertung durch das Gremium, aus (Dickerson und Kemeny 2004).

Abbildung 3.13 TSST-Situation



Anmerkung 1: Beispielhafte TSST-Situation modifiziert nach (Unternaehrer et al. 2012).

Zu den für die vorliegende Arbeit relevanten Stressreaktionen gehören unter anderem subjektive, psychische Reaktionen. Als subjektive Effekte der Stressreaktion nach TSST sind vermehrte Ängstlichkeit (Jezova et al. 2004; Rohrmann et al. 1999), erhöhte innere Unruhe (Childs et al. 2006; Kirschbaum und Hellhammer 1999) und verstärkte Anspannung (Buske-Kirschbaum et al. 2002; Sugaya et al. 2012) in der Literatur beschrieben. Außerdem konnten ein Anstieg der Wachheit und die Verschlechterung der emotionalen Stimmung gezeigt werden (Childs et al. 2006; Kirschbaum und Hellhammer 1999; Rimmele et al. 2007). Neben der Veränderung subjektiven Erlebens werden auch kardiovaskuläre Effekte in der Literatur beschrieben. Buske-Kirschbaum und Childs konnten zeigen, dass die Herzfrequenz der ProbandInnen während der Stressinduktion durch den TSST signifikant zunahm, sich jedoch innerhalb von 5 Minuten nach TSST auch wieder normalisierte (Buske-Kirschbaum et al. 2002; Childs et al. 2006). Die maximale Herzfrequenz konnte besonders zu Beginn der Stressinduktion gemessen werden (Rimmele et al. 2007; Rimmele et al. 2009).

Neben der Herzfrequenz konnte auch für den systolischen und diastolischen Blutdruck, als weitere kardiovaskuläre Stressparameter, ein Anstieg nach TSST gezeigt werden (Jezova et al. 2004). Besonders der systolische Blutdruck ist in der Literatur als valider Indikator beschrieben (Campisi et al. 2012; Gerra et al. 2001).

Als weiterer physiologischer Index der Stressreaktion gilt das Ansprechen der HPA-Achse. In mehreren Studien konnte als Ausdruck der vermehrten Aktivität der HPA-Achse der Anstieg der Cortisol- und ACTH-Konzentrationen gezeigt werden (Buske-Kirschbaum et al. 2007; Gerra et al. 2001; Munro et al. 2005). Für Cortisol konnte dieses Ergebnis in Speichel-, Blut- und Serum-Proben nachgewiesen werden (Gaab et al. 2005; Jezova et al. 2004). Für gewöhnlich stellte sich das Konzentrationsmaximum für Cortisol 10 Minuten nach Stressinduktion durch den TSST ein (Gaab et al. 2002; Het et al. 2009; Rimmele et al. 2007). Es wurden jedoch auch Konzentrationsmaxima nach 5 bzw. 20 Minuten beschrieben (Childs et al. 2006; Rohleder et al. 2001). Mehrere Messungszeitpunkte werden in der Literatur daher als sinnvoll erachtet (Allen et al. 2014). Zusätzlich festzuhalten bleibt, dass ProbandInnen, die vermehrt chronischem Stress ausgesetzt waren, einen geringeren Cortisol-Anstieg verzeichneten und auch bei ProbandInnen, die wiederholt an TSST teilnahmen, ein Habituationseffekt der HPA-Achse auftrat (Gerra et al. 2001; Mischler et al. 2005). Daher waren Probanden mit Vorerfahrung im TSST von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Als weiterer objektiver Effekt ist auch das vermehrte Ansprechen des autonomen Nervensystems nach TSST, gemessen über die Konzentrationszunahme der Katecholamine

Adrenalin und Noradrenalin in der Literatur beschrieben (Gold et al. 2004; Jezova et al. 2004). Der Anstieg der Adrenalin-Konzentration ist im Gegensatz zum Cortisol-Anstieg zusätzlich weniger habituationsanfällig. Als weiterer Parameter, der eine vermehrte Aktivität des autonomen Nervensystems anzeigt, ist die Messung von α -Amylase im Speichel in der Literatur beschrieben (Schommer et al. 2003). Weitere in der Literatur beschriebene Effekte nach TSST, die für die vorliegende Arbeit nicht relevant sind, beziehen sich auf Veränderung der androgenen Hormone, des Immunsystems, des enterischen Nervensystems und kognitive Effekte (Allen et al. 2014).

Zusammenfassend sind der Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks als kardiovaskuläre Reaktionen, sowie vermehrte Unruhe, Ängstlichkeit und Anspannung als psychische Veränderungen nach Stressinduktion durch den TSST die wesentlichen, in Bezug auf die vorliegende Arbeit in der Literatur beschriebenen Effekte.

Zusätzlich zu den durch den TSST ausgelösten Effekten sind auch Faktoren in der Literatur beschrieben, die diese beeinflussen können. Zu den am besten erforschten Einflussvariablen zählen Alter und Geschlecht. So konnten Kudielka et al. zeigen, dass junge Männer stärkere kardiovaskuläre Effekte demonstrieren als ältere Männer und auch höhere ACTH- sowie Cortisol-Konzentrationen aufweisen (Kudielka et al. 2004a; Kudielka et al. 2004b). Die α -Amylase-Konzentrationen im Speichel allerdings zeigten bei jüngeren ProbandInnen einen geringeren Anstieg als bei Älteren (Almela et al. 2011). Das Alter der ProbandInnen könnte generell die Wahrnehmung des Stressors beeinträchtigen, da ältere ProbandInnen z.B. weniger Erfahrung mit technischen Geräten wie Kameras oder Mikrofonen haben (Lupien et al. 2007). Kelly et al. konnten in Bezug auf die Geschlechter zeigen, dass Frauen im Gegensatz zu Männern über stärkere Anspannung und größere Ängstlichkeit nach dem TSST berichten (Kelly et al. 2008). Bei den Cortisol-Konzentrationen dreht sich dieses Verhältnis jedoch wieder um, so dass Männer höhere Konzentrationen nach TSST aufwiesen (Eisenberger et al. 2007). Weitere Faktoren, die auf die Stressreaktion Einfluss ausüben können sind genetische Komponenten, sozialer Status und kulturelle Einflüsse. Darüber hinaus müssen mögliche Verzerrungen durch Interviewer-Effekte berücksichtigt werden (Allen et al. 2014).

In der vorliegenden Studie wurde der TSST im Zeitintervall T9 in einem gesonderten Raum durchgeführt. Während des Zeitintervalls T8 wurden die ProbandInnen von den StudienleiterInnen vom kontinuierlichen Kreislaufmonitoring abgekabelt und nach Erfragung des „Traumberufs“ in den speziell vorgesehenen, bis dato unbekannten Raum geleitet. Das TSST-Gremium saß an einem großen Tisch und erwartete StudienleiterIn und ProbandIn dort. Die Gremiumsmitglieder hatten zum Schutz der Verblindung im

Vorhinein keinen Kontakt zu den ProbandInnen und waren nicht über die Gruppenzuteilung informiert. Zusätzlich waren ein Laptop mit Kamera und ein Mikrofon an dem Platz der ProbandInnen vorbereitet. Die ProbandInnen saßen dem Gremium gegenüber und konnten gleichzeitig den Monitor betrachten, auf dem später die Videosimulierung zu sehen war. Die zuvor erfolgte Schulung der Gremiumsmitglieder beinhaltete ein Training zu möglichst neutralem Verhalten den ProbandInnen gegenüber, sodass nahezu keine wertende Rückmeldung verbaler oder nonverbaler Art vom Gremium ausging.

Nachdem sich die ProbandInnen an ihrem Platz eingefunden hatten, das kontinuierliche Kreislaufmonitoring wieder begonnen und die erwähnten Geräte in Position gebracht waren, instruierten die StudienleiterInnen die ProbandInnen kurz zu den weiteren Abläufen. Sie wurden aufgefordert, sich nach einer 5 minütigen Vorbereitungszeit zuerst in einem Bewerbungsgespräch vorzustellen und darzulegen, weshalb sie besonders für den zuvor erfragten „Traumjob“ geeignet seien. Sollten ihnen keine positiven Eigenschaften mehr einfallen, könnten auch negative Eigenschaften genannt werden. Während dieses Gesprächs würde das Verhalten der ProbandInnen, von den angeblich speziell verhaltenspsychologisch geschulten Gremiumsmitgliedern bewertet werden. Im Nachhinein würde auch das gleichzeitig aufgezeichnete Video- und Tonmaterial zur Bewertung mit einbezogen.

Im Anschluss sollte eine mathematische Aufgabe gelöst werden, über die das Gremium zu gegebener Zeit weitere Instruktionen erteilen würde. Mögliche Fragen der ProbandInnen wurden nach der Instruktion durch die StudienleiterInnen beantwortet, die sodann bis zum Ende des TSST den Raum verließen.

Der TSST war in drei gleichlange Abschnitte unterteilt und dauerte insgesamt 15 Minuten. Im ersten Abschnitt hatten die ProbandInnen Zeit, sich auf das Bewerbungsgespräch vorzubereiten, ohne jedoch schriftliche Notizen machen zu können. Das gegengeschlechtliche Gremiumsmitglied, welches während des TSST die standardisierte Kommunikation führte, teilte das Ende der Vorbereitungszeit mit, das gleichgeschlechtliche Gremiumsmitglied schaltete die Kamera am Laptop ein. Es folgte im zweiten Abschnitt das Bewerbungsgespräch, in dem die ProbandInnen ihre persönliche Eignung darlegen sollten. Längeres Schweigen oder Abschweifen vom Thema wurde vom Gremium unterbrochen. Abschließend sollte im dritten Abschnitt die mathematische Kopfrechenaufgabe gelöst werden. Die Aufgabe bestand in der Subtraktion von jeweils 17 Zählern ausgehend von der Zahl 2023. Jede Falschantwort wurde mit der Aussage „falsch“ bewertet und führte zum erneuten Beginn der

Rechenaufgabe. Wurden mehrere Schritte korrekt subtrahiert, sollten die ProbandInnen ihre Rechnung beschleunigen, sodass die komplette Lösung der Aufgabe kaum möglich war.

Nach Beendigung des letzten Abschnitts wurden die StudienleiterInnen wieder in den Raum gebeten und die ProbandInnen in den Ursprungsraum zurück begleitet.

3.10 Ethische Aspekte

Für die vorliegende Studie, in der die Wirksamkeit von Neurexan® in Bezug auf akutes Stresserleben überprüft wurde, sind Ethikanträge von den Ethikkommissionen der Universität Duisburg-Essen und der Landesärztekammer Hessen geprüft und verifiziert worden. Die Studie und die dabei durchgeführten Untersuchungen wurden als ethisch unbedenklich erachtet.

Zusätzlich wurden regelmäßig Kontrollen der Studienzentren von der CRO hinsichtlich der Einhaltung der Protokoll-Richtlinien, sowie der Beachtung der ProbandInnen-Rechte durchgeführt (Monitoring).

Alle an der Studie beteiligten MitarbeiterInnen, die in ProbandInnen –Kontakt standen, erwarben vor Beginn der Studie die Zertifizierung in „Good Clinical Practice“ (Deutscher Bundestag 2013), so dass eine für die ProbandInnen unbedenkliche und ethisch angemessene Durchführung der Studie gewährleistet werden konnte. Alle StudienteilnehmerInnen wurden im Vorfeld umfassend über Abläufe und Umfang der Studie aufgeklärt, es wurde ihnen schriftliches Informationsmaterial mitgegeben und Bedenkzeit zur Einwilligung von mind. 24 Std. gewährt. Es kann daher von einem „Informed Consent“ der TeilnehmerInnen bei ausreichender Information ausgegangen werden.

Darüber hinaus konnten die TeilnehmerInnen die Untersuchung zu jedem Zeitpunkt abbrechen, ohne negative Konsequenzen erwarten zu müssen.

Im folgenden werden die potentiellen Risiken der Studienteilnahme sowie die Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken beschrieben. Während der Untersuchung wurden die ProbandInnen einer experimentellen, psychosozialen Stresssituation ausgesetzt, ihnen wurde ein venöser Verweilkatheter gelegt, der ca. 4 Stunden belassen wurde, es wurde ihnen mehrmals Blut abgenommen, es wurden ihre persönlichen Daten erfasst und ein Teil der ProbandInnen nahm Neurexan®-Tabletten ein.

Der TSST, als experimenteller Stressor, kann leichtes bis moderates Stresserleben auslösen (Allen et al. 2014). Längerfristige negative Auswirkungen durch den TSST sind nach Wissen des Autors in der Literatur bisher nicht beschrieben. Somit ist der TSST unter ethischen Gesichtspunkten als für die ProbandInnen unbedenklich zu betrachten.

Zur adäquaten Durchführung des TSST und Maximierung des Stresserlebens wurden die ProbandInnen jedoch getäuscht. Die Ankündigung der Video- und Tonaufzeichnung während des TSST und deren spätere Auswertung entsprachen nicht der Realität, worüber die ProbandInnen nach Beendigung der Untersuchung aufgeklärt wurden.

Das Einbringen der Venenverweilkanüle konnte mit Schmerzen für die ProbandInnen verbunden sein und zusätzlich, genau wie die sich anschließenden Blutentnahmen, zu Schwindel und Kreislaufdysregulation führen. Außerdem ist mit der Anlage einer Venenverweilkanüle ein Infektionsrisiko verbunden, welches jedoch bei kurzer Liegedauer und Beachtung der hygienischen Richtlinien zu vernachlässigen ist. Bei gesundheitlichen Beschwerden der ProbandInnen während der Untersuchung, wäre umgehend ein(e) StudienärztIn hinzugezogen worden.

Alle Daten, die von den ProbandInnen aufgenommen wurden, sind streng vertraulich behandelt worden. Die erhobenen Daten waren zusätzlich verblindet und können im Nachhinein den ProbandInnen nicht mehr zugeordnet werden.

Unter der Einnahme von Neurexan® sind bis heute keine relevanten Nebenwirkungen bekannt. Nach Wissen des Autors gibt es in der Literatur keine Hinweise diesbezüglich. Zu Absicherung der ProbandInnen wurde eine Versicherung über die Studienteilnahme und etwaige Konsequenzen für alle TeilnehmerInnen abgeschlossen.

Insgesamt dauerte die Untersuchung ca. 6 Stunden und war demnach mit einem großen Zeitaufwand für die TeilnehmerInnen verbunden. Dieser hohe Aufwand wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 200 € vergütet. Aus ethischen Gründen wurde diese nicht zu Rekrutierungszwecken eingesetzt.

3.11 Statistische Vorgehensweise

Es wurde die IBM Software SPSS Statistics für Microsoft Windows™® in der Version 19.0 in Privatlizenz für die statistischen Analysen der vorliegenden Arbeit verwendet. Da für beide vorliegenden Fragestellungen (H1 und H2) nur die Daten eines Teils der Stichprobe benötigt wurden, waren die Datensätze der Behandlungsbedingung NaturalCourse in allen Berechnungen ausgeschlossen. Für die Berechnungen der Hypothesen 1 und 2.B wurde zusätzlich die Behandlungsbedingung DoubleBlind Placebo von der statistischen Analyse ausgenommen. Zusätzlich wurden die abhängigen Variablen Z standardisiert und mögliche Ausreißer auf Grundlage der Gauß'schen Normalverteilung von den Berechnungen ausgeschlossen. Bei den unabhängigen Variablen (UV) „Behandlungsbedingung“ und „Geschlecht“ handelt es sich um nominale Variablen. Die mittels Likert-Skala erhobenen Prädiktor-Variablen sind als intervallskaliert anzusehen. Für alle UVs wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, um die erfolgreiche stratifizierte Randomisierung zu überprüfen, welche die gleichmäßige Verteilung in den einzelnen Behandlungsbedingungen gewährleisten sollte. Auch die abhängigen Variablen (AV) sind alle intervallskaliert. Bei der VAS (Anspannung/Nervosität) handelt es sich um die Bemessung von Distanz in Millimetern, beim Blutdruck um Druckunterschiede in mmHg, bei der Herzfrequenz um Schläge pro Minute (bpm) und beim STAIX1 um die Summe der mit Likert-Skalen erhobenen Fragebogendaten. Für Hypothese 1 wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung zur Überprüfung der Mittelwertunterschiede durchgeführt (Fields 2009). Die Varianzanalyse erlaubt eine interferenzstatistische Absicherung von Mittelwertdifferenzen in beide Richtungen. Die formulierten Hypothesen sind allerdings gerichtet formuliert. Es musste eine multivariate Varianzanalyse zur Minimierung des Fehlers 1.Art verwendet werden, da mehrere abhängige Variablen als mögliche Outcome-Parameter geprüft werden sollten. Zur Überprüfung der Voraussetzungen zur Berechnung der multivariate Varianzanalyse wurden der Kolmogoroff-Smirnoff-Test auf Normalverteilung, der Levene-Test auf Varianzhomogenität und der Mauchley-Test auf Sphärizität durchgeführt (Fields 2009). Um die Berechnung aus dem vorliegenden Datensatz zu ermöglichen, wurde ein 2x2 Design konstruiert, welches zum einen aus dem 2-stufigen Faktor Behandlungsbedingung (OpenLabel vs. DoubleBlind) und zum anderen aus der zweistufigen Messwiederholung, einmal vor (A) und einmal nach dem TSST (B), bestand (siehe Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4 Das 2x2 Untersuchungsdesign als Grundlage der Varianzanalyse

Behandlungsbedingung	DB Neurexan®	OL Neurexan®
Messzeitpunkt		
A (Prä TSST)	X	X
B (Post TSST)	X	X

Bei den abhängigen Variablen handelt es sich um das subjektive Stresserleben, gemessen in Anspannung und Nervosität, die aktuell subjektiv erlebte Ängstlichkeit, den systolischen und diastolischen Blutdruck, sowie die Herzfrequenz. Die Prä-TSST Messzeitpunkte (A) der AVs wurden aus Praktikabilitätsgründen unterschiedlich gewählt. Die berücksichtigten Messzeitpunkte für Anspannung und Nervosität entsprechen dem Intervall T6, Ängstlichkeit wurde schon zu T5 erfasst und kardiovaskuläre Parameter konnten erst ab T7 erhoben werden. Der Post-TSST Messzeitpunkt ist für alle AVs einheitlich auf T10 festgelegt, wobei die Ängstlichkeit, wie zuvor erwähnt, zu diesem Messzeitpunkt retrospektiv auf das Intervall T9 bezogen sein sollte.

Tabelle 3.5 Messzeitpunkte der abhängigen Variablen

abh. Variable(AV)	An & Ner	Ängstlichkeit	kardiov. Parameter
Messzeitpunkt	(VAS)	(STAI X1)	(RR/HF)
A(Prä-TSST)	T6	T5	T7
B(Post-TSST)	T10	T10	T10

Anmerkung 1: Ansp.=Anspannung; Nerv.=Nervosität

Zusätzlich wurden für alle in Hypothese 1 integrierten AVs Messzeitpunkt-Differenzvariablen (AV-B minus AV-A) gebildet. Im Anschluss wurde eine deskriptive Analyse der Mittelwerte aller gebildeten Differenzvariablen, für alle relevanten Behandlungsbedingungen durchgeführt. Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 5.

Zur Betrachtung möglicher Prädiktoren mit Vorhersagepotenzial für die abhängige Variable subjektives Stresserleben (Hypothese 2) wurde eine multiple hierarchische Regressionsanalyse für die Berechnung durchgeführt (Fields 2009). Korrelationen zwischen den einzelnen Prädiktoren wurden für die intervallskalierten Variablen nach Pearson berechnet, für die Korrelationen zwischen der dichotome Variable Geschlecht und den weiteren Prädiktoren wurde jeweils eine punktbiserial Korrelation berechnet.

Zur Überprüfung der für die Auswertung relevanten Voraussetzungen wurden die linearen Zusammenhänge zwischen den Prädiktorvariablen, die Normalverteilung der Residuen und Homoskedastizität grafisch überprüft. Weiterhin wurden die Unabhängigkeit der Residuen und die Multikollinearität evaluiert. Eine spezifische Darstellung findet sich in Kapitel 4.3.3.

Die abhängigen Variablen (AV) in Hypothese 2 beschreiben das subjektive Stresserleben und beschränken sich auf die Erfassung der Anspannung und Nervosität gemessen mittels VAS. Es wurden wie auch schon für die multiple Varianzanalyse ein Prä-TSST (T6) und ein Post-TSST (T10) Messzeitpunkt zur Auswertung gewählt und zur Berechnung der Regressionsanalyse Messzeitpunkt-Differenzvariablen der relevanten AVs gebildet. Somit wird die Vorhersagekapazität der Prädiktorvariablen auf die Veränderung des subjektiven Stresserlebens evaluiert.

Auf Grund von in der Literatur beschriebenen Einflüssen und eigenen Überlegungen wurden 3 Blöcke in das Modell aufgenommen. Der primäre Block enthielt Alter und Geschlecht, als in der Literatur beschriebene Einflussgrößen auf das subjektive Stresserleben und den TSST. Im 2. Block wurden Erfahrungen und Einstellungen zu Naturheilmitteln im Allgemeinen zusätzlich aufgenommen. So war eine gleichzeitige Beurteilung von Einstellung und Vorerfahrung als Prädiktoren möglich. Im Sinne des Korrespondenzprinzips (siehe Kapitel 1.7.1) wurden im letzten Block die Einstellungen und Vorerfahrungen zu Neurexan im speziellen erhoben, um einen etwaigen zusätzlichen Informationsgewinn betrachten zu können.

Tabelle 3.6 Modellskizze der multiplen hierarchischen Regressionsanalyse

Modell	Prädiktorvariablen
1	Alter; Geschlecht
2	Modell 1 + Vorerf. & Einstel. Naturheilmittel
3	Modell 2 + Vorerf. & Einstel. Neurexan®

4 Resultate

Im folgenden Abschnitt werden die zusammengefassten Ergebnisse der Untersuchung dargestellt. Die vollständigen Rechnungsausgaben zu den jeweiligen Hypothesen finden sich als dem Dokument beigelegte digitale Dateien. Beginnend mit der Beschreibung der Stichproben folgt der Bericht der Resultate und die Überprüfung der einzelnen Hypothesen.

4.1 Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe

Die Gesamtstichprobe der Studie beinhaltet die Daten von N=128 Probanden. Die Verteilung von Alter, Geschlecht und Studienzentrum sind in Tabelle 4.1 angegeben.

Deskriptive Merkmale der hypothesenrelevanten Untersuchungsbedingungen sind im jeweiligen Kapitel eingefügt. Außerdem findet sich eine Zusammenfassung der deskriptiven Statistik der Gesamtstichprobe und der einzelnen Teilstichproben in Anhang 4. Das Geschlechterverhältnis war sowohl in der Gesamtstichprobe, als auch in den einzelnen Untersuchungsbedingungen ausgeglichen. Der Chi-Quadrat-Test für Geschlechterverteilung in den verschiedenen Bedingungen erbrachte, wie durch die stratifizierte Randomisierung vorgesehen, kein signifikantes Ergebnis ($p=0,886$) (Anhang 6).

Das Durchschnittsalter betrug $M=41,38$ Jahre ($SD=7,856$).

<i>Tabelle 4.1 - Demographische Merkmale der Gesamtstichprobe; N=128 Probanden</i>		
Variable	Ausprägung	Relation
Alter	M: 41,38 J.	SD: 7,856
Geschlecht	männlich: 65	50,8%
	weiblich: 63	49,2%
Studienzentrum	Marburg: 66	51,6%
	Essen: 62	48,4%
<i>Anmerkung 1: N=Gesamtanzahl; M=Mittelwert; J.=Jahre; SD=Standardabweichung</i>		

4.2 Überprüfung der Hypothese 1 (H1)

Die Hypothesen H1.A-C wurden überprüft, indem die Veränderung des Stresserlebens der ProbandInnen sowohl mittels subjektiver Parameter wie Anspannung (VAS-An), Nervosität (VAS-Ner) und Zustandsangst (STAIX1), als auch mittels objektiver Parameter wie systolischer (sBP) und diastolischer Blutdruck (dBP) sowie Herzfrequenz (HR) evaluiert wurden.

Der zu untersuchende Haupteffekt ist die Behandlungsbedingung. Als Within-Effekt ist der zur Ermittlung der Veränderung des Stresserlebens gewählte Messzeitpunkt in die Analyse aufgenommen worden. Jeweils wurde ein Messzeitpunkt vor (A) und einer kurz nach (B) TSST betrachtet, um die Veränderung des Stresserlebens durch die Stressinduktion (TSST) in den unterschiedlichen Behandlungsbedingungen zu erfassen. Als Kovariate wird das demografische Merkmal „Geschlecht“ evaluiert. Es ergibt sich folgende Konstruktion:

Tabelle 4.2 - Modell-Skizze der Multivarianzanalyse - Intersubjektfaktoren

Intersubjektfaktoren	Bedeutung
Geschlecht	Kovariate – Betrachtung des Einflusses von Geschlecht auf die Stressreaktion zu den einzelnen Messzeitpunkten
Behandlungsbedingung	Between-Effekt – Betrachtung des Einflusses der Behandlungsbedingung auf die Stressreaktion zu den einzelnen Messzeitpunkten

Tabelle 4.3 - Model-Skizze der Multivarianzanalyse – Innersubjektfaktoren

Innersubjektfaktoren	Bedeutung
Messzeitpunkt	Within-Effekt -Betrachtung des Einflusses des zeitlichen Verlaufs auf die Veränderung der Stressreaktion
Messzeitpunkt*Geschlecht	Interaktion - Betrachtung des Einflusses von Geschlecht auf die Veränderung der Stressreaktion im zeitlichen Verlauf
Messzeitpunkt*Behandlungsbedingung	Interaktion - Betrachtung des Einflusses der Behandlungsbedingung auf die Veränderung der Stressreaktion im zeitlichen Verlauf

Die Ergebnisse sowie Rechnungsvoraussetzungen werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt.

4.2.1 Beschreibung der Teilstichprobe und Variablen

Der Einfluss des sicheren Wissens um die Medikamenteneinnahme auf die Veränderung des Stresserlebens wurde untersucht. Anhand einer multivariaten Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde das 2x2 Design überprüft, um daran die Hypothesen 1 A-C zu erörtern. Zur Auswertung wurden nur die Daten der hypothesenrelevanten Untersuchungsbedingungen DB-Neurexan® und OL-Neurexan® untersucht. Es ergab sich eine Teilstichprobe von n=66 ProbandInnen, wobei diese nahezu gleichmäßig auf die Gruppen verteilt waren (n-DB= 34 / n-OL=32). Diese Teilstichprobe weist ein Durchschnittsalter von M=41,79 Jahren (SD = 7,73) auf und das Geschlechterverhältnis ist sowohl insgesamt als auch in den Gruppen ausgeglichen (Allen et al. 2014).

Als abhängige Variable (AV) wurden die subjektiven Parameter erlebte Anspannung (VAS-An), Nervosität (VAS-Ner) und Zustandsangst (STAI-X1) ausgewählt. Zusätzlich wurden die objektiven, physiologischen Parameter systolischer und diastolischer Blutdruck (sBP, dBP), sowie Herzfrequenz (HR) als weitere AVs in die Analyse eingeschlossen. Es lagen jeweils N=66 verwertbare Datensätze für die einzelnen AVs vor.

4.2.2 Ausreißer- und Prätestdiagnostik

Zur Ermittlung möglicher Ausreißer wurden die abhängigen Variablen Z standardisiert und jeweils als neue Variable gespeichert. Es wurden Werte, die mehr als drei Standardabweichungen ($>3SD$) vom Mittelwert abwichen, ausgeschlossen. Der Einschluss extremer Werte sollte auf diese Weise vermieden werden. Aufgrund dieses Kriteriums wurden die Daten von drei ProbandInnen ausgeschlossen (SN1146; SN2158; SN1124).

Die weiteren Berechnungen wurden mit einer Stichprobe von n = 63 realisiert.

Eine tabellarische Ausreißerdarstellung findet sich in Anhang 7.

Als Prätestdiagnostik werden in der vorliegenden Arbeit alle Verfahren bezeichnet, die zur Ermittlung der geforderten Voraussetzungen für die verwendeten statistischen Methoden benötigt werden.

Zunächst wurde der Kolmogoroff-Smirnoff-Test zur Prüfung der Normalverteilung der AVs, als eine Voraussetzung für die multivariate Analyse, durchgeführt. Dieser zeigte, dass nur für die AVs VAS_An T6 und VAS_Ner T6 Normalverteilung gegeben war, so dass die Voraussetzung Normalverteilung der AVs als nicht gegeben betrachtet werden kann. Da die multiple Varianzanalyse jedoch bei einer Gruppengröße von $n \geq 30$ und gleichmäßiger Verteilung auf die Gruppen robust gegenüber dieser Voraussetzungsverletzung ist (Bortz und Schuster 2010), wurde die statistische Methode beibehalten. Als

nächste Voraussetzung wurde die gleichmäßige Verteilung der Fehlervarianzen (Homoskedastizität) mittels BOX M-Test betrachtet. Dieser erbrachte ein signifikantes Ergebnis ($F(78, 11425,4)=1,519$ $p=0,002$), so dass keine Homoskedastizität angenommen werden kann. Auch wenn der Levene-Test für alle einzelnen AVs nicht signifikant war, so muss für die multiple Varianzanalyse trotzdem eine Voraussetzungsverletzung angenommen werden. Doch auch gegen diese Voraussetzung ist die multiple Varianzanalyse bei ausreichend großer Stichprobe und gleichmäßiger Verteilung der ProbandInnen auf die unabhängigen Variablen robust (Bortz und Schuster 2010), so dass die Analysemethode weiter beibehalten wurde. Die Überprüfung auf Sphärizität mittels Mauchley-Test, als eine Voraussetzung für Varianzanalysen mit Messwiederholung, entfällt bei nur 2-facher Messwiederholung (Fields 2009).

Eine detaillierte Darstellung der Prätestdiagnostik findet sich in den SPSS-Rechnungsausgaben. Nach Abschluss der Prätestdiagnostik wurde die multiple Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt und im Folgenden werden die Ergebnisse beschrieben.

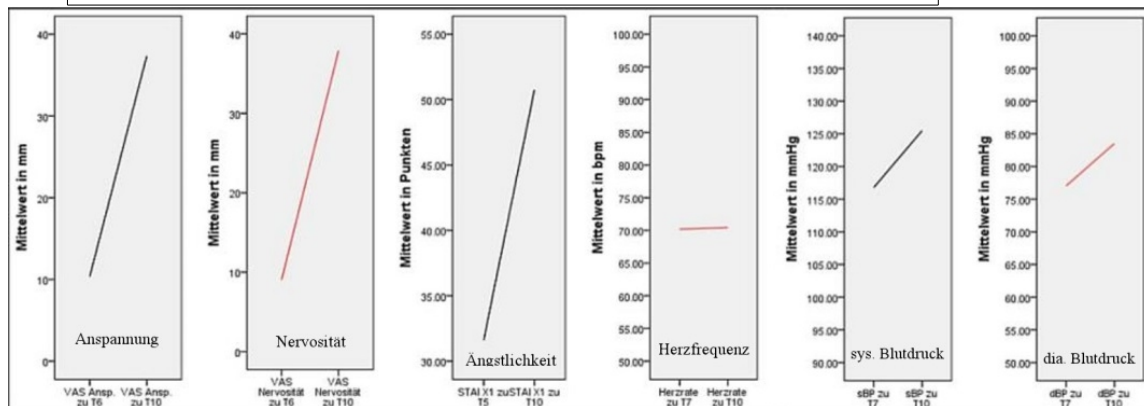
4.2.3 Ergebnisse der multiplen Varianzanalyse mit Messwiederholung für die Hypothesen 1 A-C

Als Einführung in die Darstellung der Ergebnisse wird über den Einfluss des Within-Effekts Messzeitpunkt, als Ausdruck der versuchten Stressinduktion, berichtet.

Wie beschrieben wurden für alle AVs jeweils ein Messzeitpunkt vor und ein Messzeitpunkt nach der Stressinduktion durch den TSST in der Analyse ausgewertet.

Der Within-Effekt Messzeitpunkt erwies sich in der multivariaten Analyse als von der Behandlungsbedingung unabhängiger, signifikanter Innersubjektfaktor ($F(6, 55)=20,95$ $p<0,001$). Auch konnte er in den univariaten Analysen für alle AVs, außer für Herzfrequenz, bestätigt werden. Eine grafische Darstellung der ausgelösten Stressreaktion findet sich in Abbildung 4.14. Für alle Stressreactions-Variablen, mit Ausnahme der Herzfrequenz, kann ein deutlicher Anstieg im zeitlichen Verlauf prä (T 5-7) und post (T 10) TSST beobachtet werden. Zur übersichtlichen Ergebnisbetrachtung wurden für alle AVs Messzeitpunkt-Differenzvariablen (AV-B minus AV-A) gebildet. Eine Stressinduktion durch den TSST kann somit für alle ProbandInnen angenommen werden.

Abbildung 4.14 Grafische Darstellung der gemessenen Stressreaktion



Anmerkung 1: Darstellung der einzelnen Stressreaktionsvariablen zu Messzeitpunkten vor und nach der Stressinduktion:

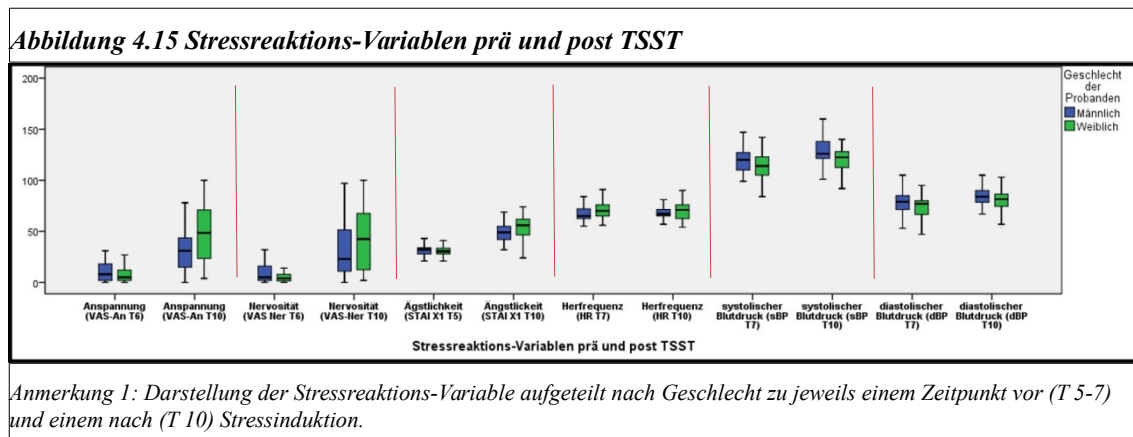
VAS Ansp.=Anspannung; VAS Nervosität=Nervosität; STAI X1=Ängstlichkeit; HR=Herzfrequenz; sBP=systolischer Blutdruck; dBP=diastolischer Blutdruck; TS-7=prä TSST; T10=post TSST

Darauf folgend wird über die Kovariate Geschlecht berichtet. Für die Variable „Geschlecht“ als Kovariate konnte ein signifikanter Effekt auf das Stresserleben zu den unterschiedlichen Messezeitpunkten gezeigt werden. In der multivariaten Analyse stellte sich Geschlecht als signifikantes Intersubjekt-Einflusskriterium dar ($F(6, 55)=3,07$ $p=0,012$). In den univariaten Analysen konnte dieser Effekt für die abhängigen Variablen systolischer Blutdruck ($F(1, 60)=5,85$ $p=0,019$) und diastolischer Blutdruck ($F(1, 60)=4,3$ $p=0,042$) als signifikant bestätigt werden. Mittels bivariater Korrelationen konnte gezeigt werden, dass die vorausgesetzten linearen Zusammenhänge zur Berechnung der Regressionsanalyse zwischen den einzelnen Prädiktoren zutraten (s. Tabelle 4.7).

Diese Ergebnisse sind für alle Regressionsanalysen, die Hypothese H2.A betreffend, gültig, da jeweils dieselben Variablen eingeschlossen wurden. Während für die AVs Anspannung ($F(1, 60)=3,102$ $p=0,083$) und Zustandsangst ($F(1, 60)=0,841$ $p=0,07$) deutliche Trends gezeigt werden konnten, blieben Nervosität und Herzfrequenz ohne Signifikanz, so dass für diese AVs kein Einfluss festgestellt werden kann. In der deskriptiven Statistik aufgeteilt nach Geschlecht zeigte sich für die AV's des subjektiven Stresserlebens Anspannung, Nervosität und Ängstlichkeit zu T10 (Post-TSST), dass die Mittelwerte für weibliche Probandinnen im Vergleich zu den Mittelwerten der männlichen Probanden erhöht waren. Daraus wird gefolgert, dass das Kriterium weibliches Geschlecht zu dem Messzeitpunkt nach der Stressinduktion mit erhöhtem subjektivem Stresserleben einhergeht.

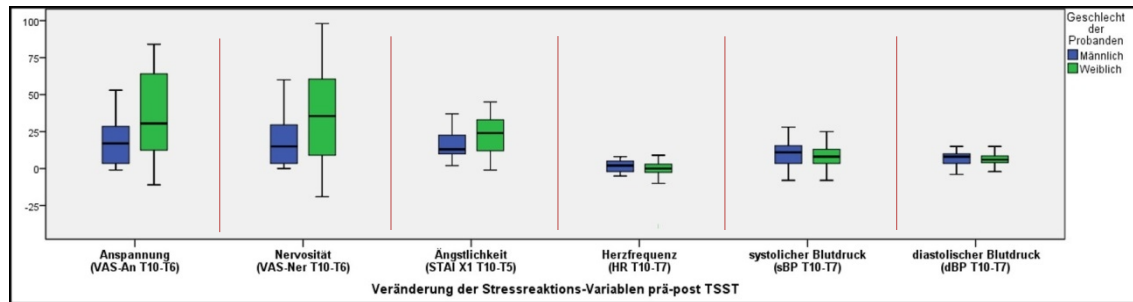
Für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zeigte sich, dass sowohl vor als auch nach der Stressinduktion durch den TSST männliche Probanden erhöhte Werte aufzeigten. Wie bei Allen et al. beschrieben zeigen männliche Probanden im Allgemeinen höhere Blutdruckwerte als weibliche Probandinnen der gleichen Altersstufe (Allen et al. 2014).

In Abbildung 4.15 wird die deskriptive Statistik der abhängigen Stressreaktions-Variablen aufgeteilt nach Geschlecht zusammenfassend veranschaulicht.



In Verbindung mit dem Within-Effekt Messzeitpunkt kann für die Kovariate Geschlecht, dementsprechend als Interaktionsfaktor Zeit*Geschlecht, ein Trend, jedoch keine Signifikanz ($F(6, 55)=1,943$ $p=0,09$) als weiteres Ergebnis berichtet werden. In den univariaten Analysen spiegelte sich dieser Trend für Geschlecht in Verbindung mit dem zeitlichen Verlauf in signifikanten Effekten auf die subjektiven Parameter Anspannung ($F(1; 60)=8,30$ $p=0,005$), Nervosität ($F(1, 60)=4,56$ $p=0,037$) und Zustandsangst ($F(1, 60)=6,24$ $p=0,015$) wider. Im Vergleich der Messzeitpunkt-Differenzvariablen aufgeteilt nach Geschlecht konnte beobachtet werden, dass weibliche Probandinnen einen deutlich höheren Anstieg des subjektiven Stressempfindens gemessen in Anspannung, Nervosität und Ängstlichkeit aufwiesen, wohingegen sich die Werte der physiologischen Stressreaktion (HR & BP) zwischen männlichen und weiblichen ProbandInnen kaum unterschieden (Abbildung 4.16).

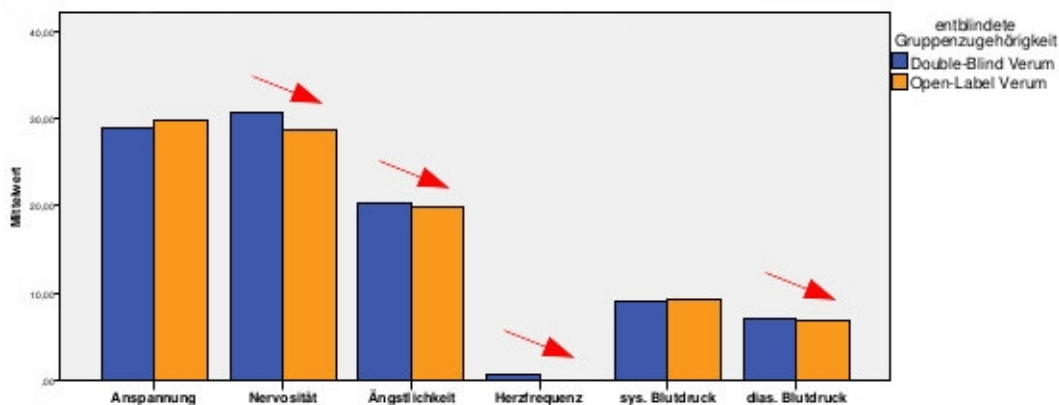
Abbildung 4.16 Veränderung der Stressreaktions-Variablen aufgeteilt nach Geschlecht



Anmerkung 1: Darstellung der Veränderung der Stressreaktions-Variablen vor und nach der Stressinduktion aufgeteilt nach Geschlecht, visualisiert anhand der Mittelwerte der Messzeitpunkt-Differenzvariablen..

Es konnte folglich angenommen werden, dass neben dem signifikanten Effekt, den Geschlecht auf die abhängigen Variablen während der einzelnen Messzeitpunkte ausübt, auch über die Veränderung der Zeit, also auf die Veränderung des Stresserlebens, ein Effekt besteht. Weibliches Geschlecht geht demnach auch mit einer erhöhten Veränderung des subjektiven Stresserlebens zwischen den Messzeitpunkten einher. Abschließend wird berichtet, dass obwohl in der deskriptiven Darstellung der Messzeitpunkt-Differenzvariablen aufgeteilt nach dem Between-Effekt Behandlungsbedingung eine geringfügige Verminderung der Stressreaktionen für alle AVs außer Anspannung und systolischen Blutdruck zwischen OL und DB Neurexan® gezeigt werden konnte (siehe Abbildung 4.17), dieser Befund nicht statistisch signifikant war.

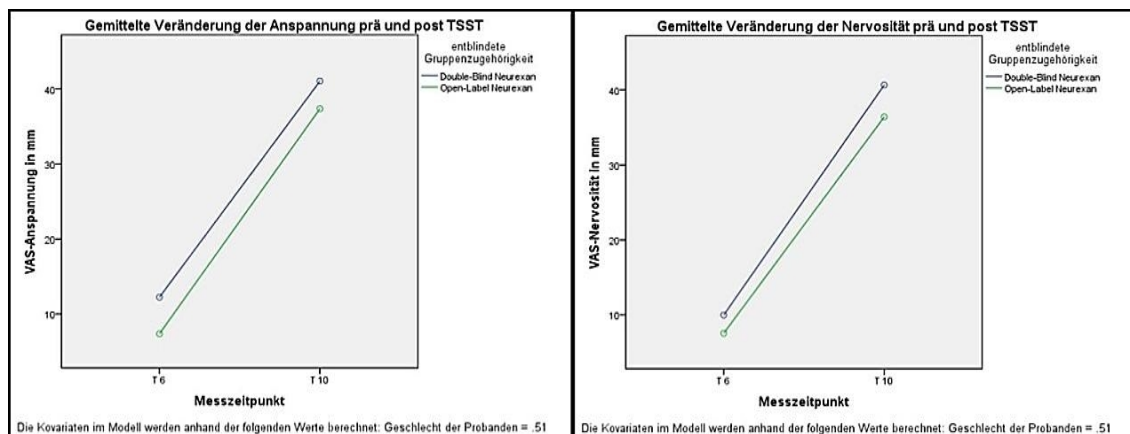
Abbildung 4.17 Veränderung der Stressreaktions-Variablen aufgeteilt nach Behandlungsbedingung



Anmerkung 1: Darstellung der Veränderung der Stressreaktions-Variablen vor und nach der Stressinduktion aufgeteilt nach Geschlecht, visualisiert anhand der Mittelwerte der Messzeitpunkt-Differenzvariablen.

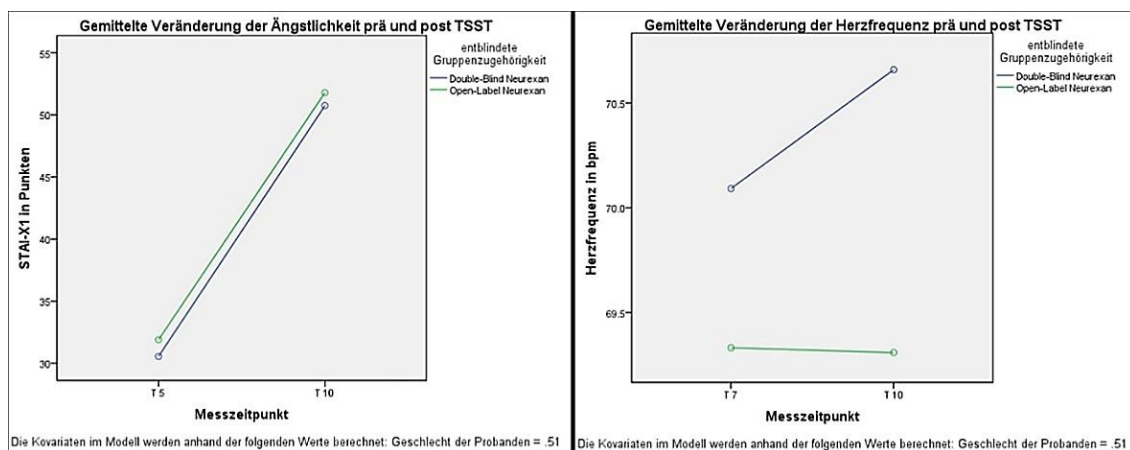
In der multivariaten Analyse nach Korrektur um den Einfluss der Kovariate Geschlecht konnte kein signifikanter Effekt ($F(6, 55)=0,763$ $p=0,602$) auf die AVs zu den einzelnen Zeitpunkten, als Intersubjektfaktor, gezeigt werden. Darüber hinaus konnte auch kein Interaktionseffekt des Haupteffekts Behandlungsbedingung im zeitlichen Verlauf in Verbindung mit dem Within-Effekt Messzeitpunkt ($F(6, 55)=0,132$ $p=0,992$) gezeigt werden. Eine grafische Darstellung der Interaktion zwischen der Behandlungsbedingung und den Messzeitpunkten findet sich in Abbildungen 4.18 bis 4.20.

Abbildung 4.18 Gemittelte Veränderung der Stressreaktions-Variablen prä-post TSST



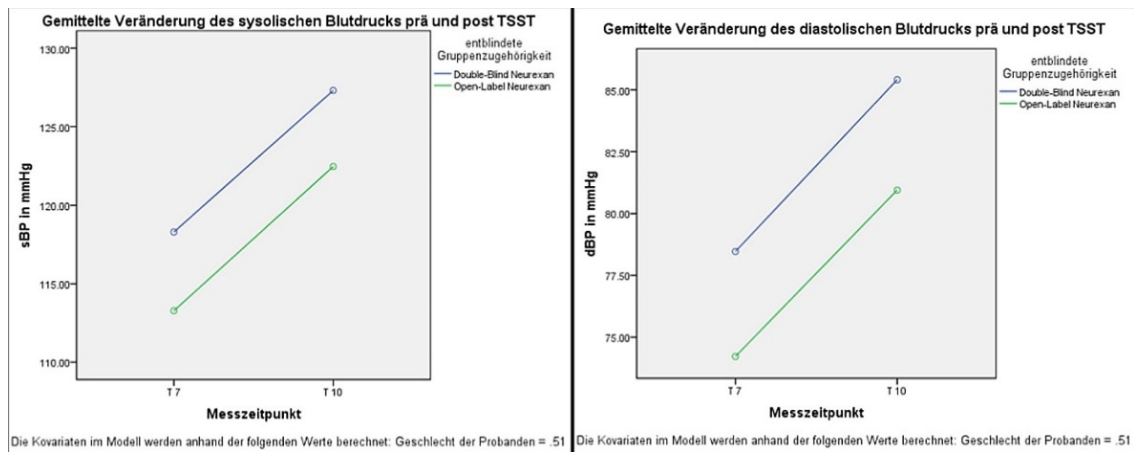
Anmerkung 1: Darstellung der gemittelten Veränderung der Stressreaktion durch die Stressinduktion die Behandlungsbedingungen vergleichend. Parallel verlaufende Graphen bedeuten eine gleichmäßige Veränderung in beiden Behandlungsbedingungen. T5-7=prä TSST; T 10=post TSST.

Abbildung 4.19 Gemittelte Veränderung der Stressreaktions-Variablen prä-post TSST



Anmerkung 1: Darstellung der gemittelten Veränderung der Stressreaktion durch die Stressinduktion die Behandlungsbedingungen vergleichend. Parallel verlaufende Graphen bedeuten eine gleichmäßige Veränderung in beiden Behandlungsbedingungen. CAVE: Skalierung beachten.. T5-7=prä TSST; T 10=post TSST.

Abbildung 4.20 Gemittelte Veränderung der Stressreaktions-Variablen prä-post TSST



Anmerkung 1: Darstellung der gemittelten Veränderung der Stressreaktion durch die Stressinduktion die Behandlungsbedingungen vergleichend. Parallel verlaufende Graphen bedeuten eine gleichmäßige Veränderung in beiden Behandlungsbedingungen. T5-7=prä TSST

Abschließend sind die exakten Ergebnisse der Varianzanalysen im Folgenden in Tabelle 4.4 und 4.5 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 4.4 - Multivarianzanalyse – Intersubjektfaktoren			
Intersubjektfaktor	F-Wert	Freiheitsgrade (df)	Signifikanz (p-Wert)
Geschlecht (Kovariate)	3,072	6/55	0,012*
Behandlungsbedingung	0,763	6/55	0,602

Anmerkung 1: *=Signifikanzniveau <0,05;

Tabelle 4.5 Multivarianzanalyse – Innersubjektfaktoren			
Innersubjektfaktor	F-Wert	Freiheitsgrade (df)	Signifikanz (p-Wert)
Messzeitpunkt	20,945	6 / 55	<0,001**
Messzeitpunkt*Geschlecht	1,943	6 / 55	0,090
Messzeitpunkt*Behandlungsbedingung	0,132	6 / 55	0,992

Anmerkung 1: **=Signifikanzniveau <0,01;

Auch in den univariaten Analysen zeigte sich für keine der AVs ein signifikantes Ergebnis. Eine detaillierte Darstellung der F-Werte, Freiheitsgrade und p-Werte für die univariaten Ergebnisse findet sich in vollständigen SPSS-Ausgaben.

Zusammenfassend kann für die Ergebnisse der multiplen Varianzanalyse mit Messwiederholung berichtet werden, dass durch den TSST eine Stressreaktion induziert

werden konnte. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die Kovariate Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Stresserleben zu den Zeitpunkten ausübte und sich auch ein Trend für den Einfluss von Geschlecht auf die Veränderung des Stresserlebens zwischen den Messzeitpunkten ergab. Das Kriterium weibliches Geschlecht führt in der vorliegenden Stichprobe zu erhöhtem subjektivem Stresserleben und dessen Veränderung über die Zeit. Für die unterschiedlichen Behandlungsbedingungen konnte jedoch kein systematischer Unterschied belegt werden. Auch konnte kein Interaktionseffekt zwischen der Behandlungsbedingung und dem zeitlichen Verlauf (Within-Effekt Messwiederholung), das Hauptaugenmerk der vorliegenden Hypothesen, gezeigt werden. Die angenommenen Hypothesen, dass das Wissen um die Medikamenteneinnahme einen Einfluss auf die Veränderung des Stresserlebens, gemessen in Anspannung (H1.A.1), Nervosität (H1.A.2), Zustandsangst (H1.B), Herzfrequenz (H1.C.1), systolischem Blutdruck (H1.C.2) und diastolischem Blutdruck (H1.C.3), haben könnte, konnten demnach für keine der ausgewerteten abhängigen Variablen bestätigt werden.

4.3 Überprüfung der Hypothese 2.A (H2.A)

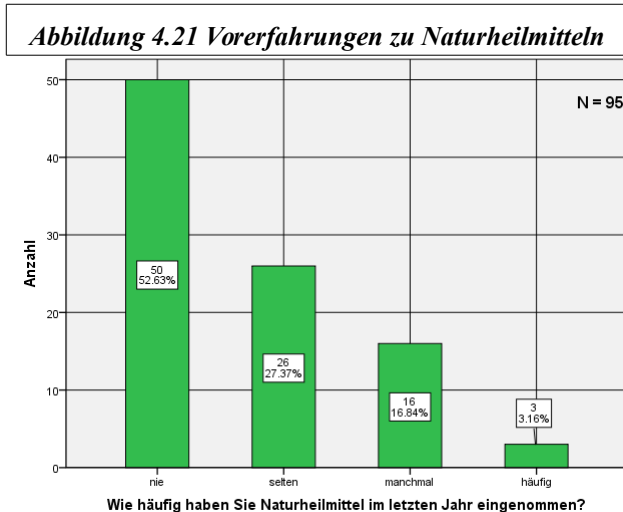
4.3.1 Beschreibung der Teilstichprobe und Einflussvariablen

Um eine mögliche Vorhersage des Wirkungserfolges der medikamentösen Intervention anhand von Vorerfahrungen und Einstellungen treffen zu können, wurden während der Erhebung der medizinischen Vorgeschichte auch Vorerfahrungen mit und Einstellungen zu Naturheilmitteln und Neurexan® erfragt. Zur Auswertung wurden nur die Daten der hypothesenrelevanten Untersuchungsbedingungen DB-Placebo, DB-Neurexan und OL-Neurexan untersucht. Es ergab sich eine Teilstichprobe von n=96 ProbandInnen.

Diese Teilstichprobe weist ein Durchschnittsalter von M=41,42 Jahren (SD = 7,76) auf und das Geschlechterverhältnis ist insgesamt als auch in den Gruppen ausgeglichen (48 männlich/48 weiblich) (siehe Anhang 4 + 6). Zur statistischen Evaluierung der Hypothese 2 wurde eine multiple Regressionsanalyse mit 3 Blöcken gewählt. Tabelle 4.6 zeigt einen Überblick zur Veranschaulichung.

Tabelle 4.6 Modell der multiplen Regressionsanalyse		
Modell	Prädiktorvariable	Bedeutung
1	Alter	Demografische Merkmale
	Geschlecht	
2	Alter	Zusätzlich Aufnahme allgemeiner Faktoren zu Naturheilmittel
	Geschlecht	
	Vorerfahrung Naturheilmittel Einstellung Naturheilmittel	
3	Alter	Zusätzliche Aufnahme spezifischer Faktoren zu Neurexan®
	Geschlecht	
	Vorerfahrung Naturheilmittel Einstellung Naturheilmittel	
	Vorerfahrung Neurexan® Einstellung Neurexan®	

Zur Vorerfahrung von Naturheilmitteln und Neurexan®, sowie zur Einstellung bezüglich Naturheilmitteln, liegen jeweils n=95 verwertbare Angaben vor. Zur Einstellung bezüglich Neurexan® liegen n=94 verwertbare Angaben vor.



Die Vorerfahrung zu Naturheilmitteln wurde erhoben, indem ProbandInnen nach der Häufigkeit der Anwendung von Naturheilmitteln im letzten Jahr gefragt wurden. Es zeigte sich eine seltene (27%) bis gelegentliche Anwendung (18%), wobei der Großteil der ProbandInnen nie Naturheilmittel einnahm (Abbildung 4.21).

Die Einstellung zu Naturheilmitteln wurde mittels Erfragung der allgemein erwarteten Wirksamkeit von Naturheilmitteln erhoben. Mehr als 45% erwarteten größtenteils eine Wirksamkeit zu erfahren oder erwarteten diese voll und ganz. Nur 25% waren von der Wirkung von Naturheilmitteln nicht oder eher nicht überzeugt. Zusammenfassend lässt sich eine mehrheitlich, wenn auch geringfügig positive Einstellung gegenüber Naturheilmitteln festhalten (Abbildung 4.22).

Abbildung 4.22 Einstellungen zu Naturheilmitteln

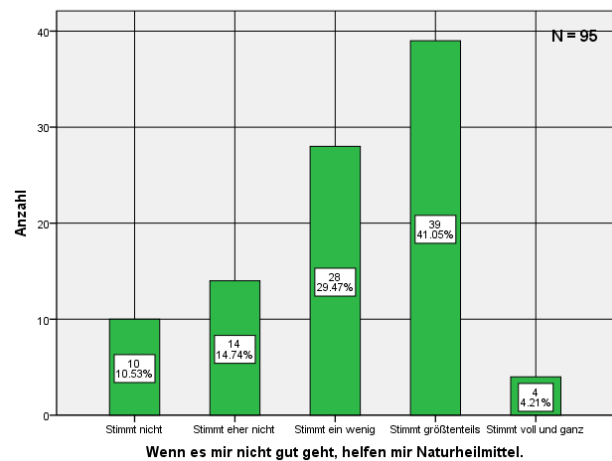
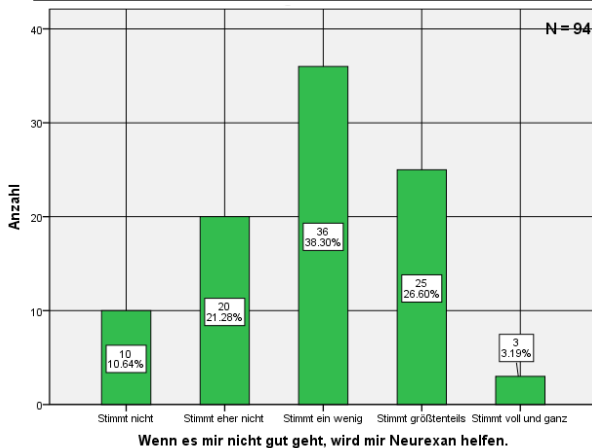


Abbildung 4.23 Einstellungen zu Neurexan®

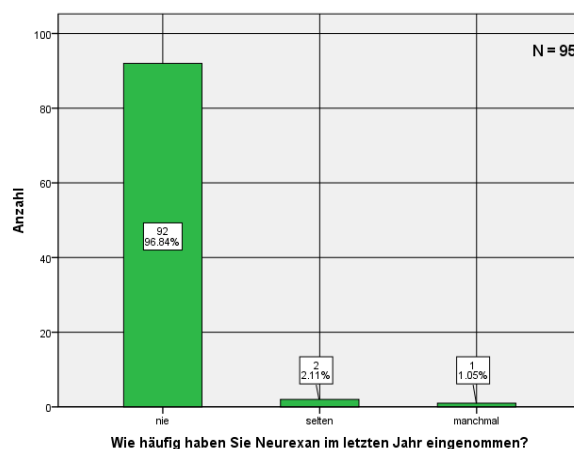


Im Gegensatz zur Einstellung zu Naturheilmitteln im Allgemeinen war die Wirkungserwartung gegenüber Neurexan® recht neutral. Während sowohl ca. 30% der ProbandInnen eine positive Einstellung, als auch 30% eine negative Einstellung vertraten, waren viele ProbandInnen unentschieden und antworteten mehrheitlich mit „stimmt ein wenig“ (ca. 40%) (Abbildung 4.23).

Abschließend kann nach Betrachtung der

Ergebnisse zur Vorerfahrung zu Neurexan® festgehalten werden, dass Neurexan® in der erhobenen Stichprobe äußerst selten von ProbandInnen eingenommen wurde (selten/manchmal: 3%; nie: 97%). Dies ist bei der Interpretation der nachfolgenden Resultate zur Wirkungsvorhersage anhand der Vorerfahrung mit Neurexan® zu berücksichtigen (Abbildung 4.24).

Abbildung 4.24 Vorerfahrungen zu Neurexan®



Innerhalb der Stichprobe bestanden verschiedene korrelative Zusammenhänge. So konnte mittels bivariaten Korrelationen und Darstellung der linearen Zusammenhänge gezeigt werden, dass ProbandInnen mit hoher Vorerfahrung mit Naturheilmitteln auch

eine positive Einstellung diesen gegenüber vertraten und umgekehrt ($r=0,403$; $p<0,01$). Gefolgert werden kann, dass die angegebenen Vorerfahrungen der ProbandInnen als überwiegend positiv betrachtet werden.

Auch geht eine positive Einstellung zu Naturheilmitteln mit einer positiven Einstellung Neurexan® gegenüber einher ($r=0,653$; $p<0,01$). Da Neurexan® als biologisches Heilmittel beworben wurde, ist bei Zuordnung zu einer ähnlichen Medikamentenart dieses Ergebnis nicht überraschend.

Zwischen der Einstellung zu Neurexan® und Vorerfahrungen mit Neurexan® besteht allerdings keine signifikante Beziehung. Eine mögliche Erklärung für diesen intuitiv zu erwartenden Zusammenhang wäre die mangelnde Anzahl an berichteten Vorerfahrungen mit Neurexan® in der Stichprobe, die ein Kovariieren der Vorerfahrung mit anderen Variablen erschwert.

Weiterhin geht weibliches Geschlecht mit höheren Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln einher ($r=0,267$; $p<0,01$), sowie höheres Alter mit einer positiveren Einstellung Naturheilmitteln ($r=0,278$; $p<0,01$) und Neurexan® ($r=0,302$; $p<0,01$) gegenüber. Darüber hinaus liegen keine weiteren Verflechtungen zwischen den erhobenen Variablen vor, die die Ergebnisinterpretation beeinflussen könnten. Eine Zusammenfassung der bivariaten Korrelationen findet sich in Tabelle 4.7.

Die vollständige Ausgabe der bivariaten Korrelationen finden sich in Anhang 9.

Tabelle 4.7 - Bivariate Korrelationen der Prädiktorvariablen H2.A

Prädiktorvariablen		Alter	Geschl.	Vor. Natur.	Vor. Neur.	Ein. Natur.	Ein. Neur.
Alter	Korr. n. Pearson	1.000	0.076	0.172	0.127	0.278**	0.302**
	Signifikanz (2-s.)		0.464	0.096	0.221	0.006	0.003
Geschlecht	punktbiserial Korrelation	0.076	1.000	0.267**	0.172	0.150	0.116
	Signifikanz (2-s.)	0.464		0.009	0.096	0.147	0.267
Vorerfahrung	Korr. n. Pearson	0.172	0.267**	1.000	0.158	0.403**	0.128
Naturheilmittel	Signifikanz (2-s.)	0.096	0.009		0.127	<0.001	0.220
Vorerfahrung	Korr. n. Pearson	0.127	0.172	0.158	1.000	0.138	0.101
Neurexan®	Signifikanz (2-s.)	0.221	0.096	0.127		0.182	0.334
Einstellung	Korr. n. Pearson	0.278**	0.150	0.403**	0.138	1.000	0.653**
Naturheilmittel	Signifikanz (2-s.)	0.006	0.147	<0.001	0.182		<0.001
Einstellung	Korr. n. Pearson	0.302**	0.116	0.128	0.101	0.653**	1.000
Neurexan®	Signifikanz (2-s.)	0.003	0.267	0.220	0.334	<0.001	

Anmerkung 1: * = Signifikanzniveau $<0,05$; ** = Signifikanzniveau $<0,01$; 2-s. = zweiseitig

Anmerkung 2: Geschlecht wurde mit allen PV punktbiserial korreliert

4.3.2 Ausreißer-Diagnostik

Zur Ermittlung möglicher Ausreißer wurden die geschaffenen VAS-Differenzvariablen Z-standardisiert. Es wurden Werte, die mehr als zwei Standardabweichungen ins Negative ($>-2SD$) abwichen, ausgeschlossen. Es wurden jeweils die Daten eines Probanden ausgeschlossen (An: SN1146; Ner: SN2158).

Für beide abhängigen Variablen wurde eine eigene Analyse mit einer Teilstichprobe von jeweils $n = 93$ durchgeführt.

In der ersten Durchführung der Regressionsanalyse fanden sich zwei auffällige Hebelwerte, welche auf einflussreiche Datenpunkte hinweisen können. Der untere Schwellenwert für zentrierte Hebelwerte der aufgeführten Prädiktoren liegt in beiden Analysen in der vorliegenden Stichprobe bei 0,192. Dieser wurde für kleine Stichproben mit der Formel $3k/n$ ($3*6/94$) gemäß aktueller Literatur berechnet (Eid et al. 2011). Jeweils drei ProbandInnen überschritten diesen Schwellenwert. Im nächsten Schritt wurde eine visuelle Inspektion vorgenommen.

Nach Visualisierung der Hebelwerte in einem Histogramm wurde in beiden Analysen endgültig nur ProbandIn SN1129 ausgeschlossen, da bei diesem/r ProbandIn die Werte auch grafisch eine deutliche Abweichung zeigten (Cohen 2003).

Nach Beendigung der Ausreißer-Diagnostik wurden beide multiplen Regressionsanalysen für die oben genannten Prädiktoren mit jeweils $n = 92$ ProbandInnen durchgeführt.

Eine tabellarische Auflistung der Ausreißer findet sich in Anhang 7.

4.3.3 Prätest-Diagnostik

4.3.3.1 Lineare Zusammenhänge

Mittels bivariater Korrelationen konnte gezeigt werden, dass die vorausgesetzten linearen Zusammenhänge zur Berechnung der Regressionsanalyse zwischen den einzelnen Prädiktoren zutrafen (s. Tabelle 4.7).

Diese Ergebnisse sind für alle Regressionsanalysen, die Hypothese H2.A betreffend, gültig, da jeweils dieselben Variablen eingeschlossen wurden.

4.3.3.2 Durbin-Watson-Test – Unabhängigkeit der Residuen

Geprüft wird, in wie weit Autokorrelationen oder Fehler vorliegen, welche statistisch relevant sind. Autokorrelationen in der Statistik beschreiben Überschneidungen oder Zusammenhänge der Residualgrößen mit sich selbst zu einem früheren Zeitpunkt. Die Unabhängigkeit der Residuen wäre hierdurch eingeschränkt (Fields 2009).

In den durchgeführten Regressionsanalysen lagen die Durbin-Watson-Koeffizienten (DWK) in beiden Fällen im akzeptablen Intervall zwischen $1,5 < \text{DWK} < 2,5$. Der DWK für das Kriterium Anspannung betrug $\text{DWK} = 1,792$, für das Kriterium Nervosität betrug dieser $\text{DWK} = 1,782$.

Folglich besteht keine Autokorrelation der Variablen und die vorausgesetzte Unabhängigkeit der Residuen kann als erfüllt betrachtet werden.

4.3.3.3 Multikollinearität

Multikollinearität bedeutet, dass verstärkte Überschneidungen oder Zusammenhänge zwischen den Prädiktorvariablen vorliegen. Sollten starke Korrelationen zwischen den Prädiktoren bestehen, wird die Schätzung des Regressionskoeffizienten ungenau und uneindeutig. Es besteht kein Anhalt zur Annahme von Multikollinearität, sollten in der Multikollinearitätsstatistik für die Prädiktorvariablen in den verschiedenen Dimensionen die Toleranz unterhalb eines Wertes von 0,2 und der „Variance Inflation Factor“ (VIF) oberhalb von 10 liegen (Fields 2009). Die in der vorliegenden Regressionsanalyse berechneten Werte für die Toleranz und den VIF in der Kollinearitätsstatistik erfüllten für beide Regressionsanalysen diese geforderten Werte. Somit kann der Ausschluss von mehrfachen Korrelationen zwischen den Prädiktorvariablen als gegeben betrachtet werden.

4.3.3.4 Normalverteilung der Residuen

Die Beurteilung erfolgte grafisch mittels P-P-Plots der Residuen. Für die vorausgesetzte perfekte Normalverteilung müssen alle Datenpunkte auf der Geraden liegen (Eid et al. 2011). Nach visueller Inspektion der P-P-Plots weichen für beide Regressionsanalysen die einzelnen Datenpunkte nur geringfügig von der Geraden ab, sodass eine Normalverteilung, mit höchstens geringfügiger Verletzung angenommen werden kann.

4.3.3.5 Homoskedastizität – Gleichheit der Variablenstreuung

Als letztes Verfahren in der Prätestdiagnostik wurde grafisch untersucht, ob die Streuung der Residuen, also die Varianz der Fehlerterme der abhängigen Variablen konstant ausgeprägt war, ob also die für die Berechnung der Regressionsanalyse vorausgesetzte Homoskedastizität zutraf.

Ist die Verteilung nicht konstant, sondern streut systematisch, muss Heteroskedastizität angenommen werden, was zur Folge hat, dass die Schätzwerte der Regressionsanalyse nicht mehr effizient sind und der Standardfehler des Regressionskoeffizienten verzerrt wird. Weiterhin wird das Konfidenzintervall ungenau (Fields 2009).

Wie von Fields empfohlen wurde hierzu jeweils ein Residuen-Plot gebildet und die Verteilung der Variablenvarianz untersucht. Dabei handelt es sich um ein Streudiagramm der korrigierten, geschätzten Werte (ZPRED) mit standardisierter Residuen der Regression (ZRESID) (Fields 2009). Für beide Regressionsanalysen fand sich eine annähernd gleichmäßige Verteilung der Datenpunkte mit nur sehr geringfügiger Abweichung im linken Teil des Diagramms, sodass für beide Analysen Homoskedastizität angenommen werden kann. Zur Überprüfung des Ergebnisses, wie von Fields für kleine Stichproben ($N < 100$) empfohlen, wurde ein weiterer Residuen-Plot zwischen ZPRED und studentisierten Residuen der Regression (SRESID) erstellt und die Varianzverteilung geprüft. (Fields 2009) Die Überprüfung lieferte vergleichbare Ergebnisse, sodass sich für beide abhängigen Variablen (Differenzwerte für VAS Anspannung und VAS Nervosität) die Homoskedastizität bestätigte.

4.3.4 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Anspannung (Hypothese 2.A.1)

Nach Abschluss der Prätestdiagnostik können alle zur Berechnung notwendigen Voraussetzungen als erfüllt betrachtet werden. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für die abhängige Variable Veränderung der Anspannung gemessen mittels VAS zwischen den Zeitpunkten T6 und T10 (VAS_An_T10minusT6) präsentiert. Tabelle 4.8 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse für alle Blöcke und die beinhalteten Prädiktoren.

Im ersten Block wurden die beiden Prädiktoren Alter und Geschlecht als grundlegende demografische Merkmale in das Modell 1 eingeschlossen, um mögliche Verzerrungen zu reduzieren. In Modell 1 erklärt der Prädiktor Geschlecht ca. 10% der Streubreite der Variablen VAS_An_T10minusT6 (korrigiertes $R^2 = 0,095$). Der Prädiktor Geschlecht zeigte einen signifikanten Einfluss ($\beta = 0,337$, $p = 0,001$). Alter ist als Einflussvariable hingegen nicht signifikant ($\beta = 0,017$, $p > 0,05$). In den zweiten Block wurden zusätzlich die allgemeinen Prädiktoren Einstellung und Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln aufgenommen. Diese leisteten keinen weiteren Beitrag zur Varianzaufklärung. Es zeigte sich weiterhin, dass Geschlecht einen signifikanten Einfluss ausübt ($\beta = 0,352$, $p = 0,001$). Alle übrigen Prädiktoren sind jedoch ohne signifikanten Einfluss.

Auch nach Einschluss der Einflussvariablen Vorerfahrung und Einstellung zu Neurexan® in Block 3 bleibt Geschlecht als Einflussvariable signifikant ($\beta = 0,342$, $p = 0,002$).

Tabelle 4.8 Multiple Regressionsanalyse H2.A1

Mo- dell	Prädiktor	B	SE	β	Sig.	R^2	k. R^2
1	Alter	0.057	0.334	0.017	0.866	0.114	0.095
	Geschlecht	17.390	5.168	0.337	0.001*		
2	Alter	0.130	0.350	0.039	0.710	0.006	0.080
	Geschlecht	18.163	5.387	0.352	0.001*		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-0.880	3.385	-0.030	0.795		
	Einstellung Naturheilmittel	-1.618	2.723	-0.067	0.554		
3	Alter	0.116	0.358	0.035	0.746	0.016	0.076
	Geschlecht	17.686	5.436	0.342	0.002*		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-1.808	3.513	-0.061	0.608		
	Einstellung Naturheilmittel	-0.814	3.542	-0.034	0.819		
	Vorerfahrung Neurexan®	21.709	18.527	0.123	0.245		
	Einstellung Neurexan®	-1.301	3.509	-0.051	0.712		

Anmerkung 1: *=Signifikanzniveau $\leq 0,05$

Anmerkung 2: B=nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SE=Standardfehler; β =standardisierter Regressionskoeffizient; Sig=Signifikanz; R^2 =Veränderung des quadrierten, multiplen Korrelationskoeffizienten; k. R^2 =korrigierter quadrierter, multipler Korrelationskoeffizient

Unter Einbeziehung der Ergebnisse der Varianzanalyse aus Kapitel 4.2.3, in welcher ein Anstieg des subjektiven Stresserlebens durch den Faktor weibliches Geschlecht als Trend gezeigt werden konnte, kann folglich durch das demografische Merkmal weibliches Geschlecht als Prädiktorvariable ein vermehrter Anstieg des Stresserlebens ausgedrückt in erlebter Anspannung nach sozialer Stressinduktion vorhergesagt werden. Alle weiteren geprüften Prädiktoren zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Varianzaufklärung. Die angenommene Hypothese 2.A.1, dass Vorerfahrungen und persönliche Einstellungen zu Medikamenten Wirksamkeitsvorhersagen treffen könnten, konnte in Bezug auf das Kriterium Anspannung in dieser Stichprobe nicht belegt werden.

Der T-Test zur näheren Überprüfung der Prädiktorvariablen entfällt.

4.3.5 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Nervosität (Hypothese 2.A.2)

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für die abhängige Variable Veränderung der Nervosität gemessen mittels VAS zwischen den Zeitpunkten T6 und T10 (VAS_Ner_T10minusT6) präsentiert. Tabelle 4.9 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse für alle Blöcke und die beinhalteten Prädiktoren.

Im ersten Block wurden, wie auch zuvor, die beiden Prädiktoren Alter und Geschlecht als grundlegende demografische Merkmale in das Modell 1 eingeschlossen, um mögliche Verzerrungen zu reduzieren. Der Prädiktor Geschlecht erklärt für das Kriterium Nervosität nur ca. 5% der Streubreite der Variable VAS_Ner_T10minusT6 (korrigiertes $R^2=0,049$). Der Prädiktor Geschlecht zeigte einen signifikanten Einfluss ($\beta=0,270$, $p=0,01$). Alter ist als Einflussvariable hingegen nicht signifikant ($\beta=0,017$, $p>0,05$).

In dem zweiten Block wurden zusätzlich die allgemeinen Prädiktoren Einstellung und Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln aufgenommen. Es zeigte sich weiterhin, dass Geschlecht einen signifikanten Einfluss ausübt ($\beta=0,284$, $p=0,009$). Alle übrigen Prädiktoren sind jedoch ohne signifikanten Einfluss.

Auch nach Einschluss der spezifischen Einflussvariablen Vorerfahrung und Einstellung zu Neurexan® in Block 3 bleibt Geschlecht als Einflussvariable signifikant ($\beta=0,273$, $p=0,012$).

Tabelle 4.9 Multiple Regressionsanalyse H2.A2

Mo- dell	Prädiktor	B	SE	β	Sig.	R^2	k. R^2
1	Alter	0.058	0.344	0.017	0.866	0.074	0.053
	Geschlecht	14.140	5.370	0.270	0.010*		
2	Alter	0.173	0.359	0.052	0.631	0.015	0.047
	Geschlecht	14.899	5.545	0.284	0.009*		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-0.085	3.497	-0.003	0.981		
	Einstellung Naturheilmittel	-3.082	2.799	-0.126	0.274		
3	Alter	0.168	0.367	0.050	0.647	0.023	0.049
	Geschlecht	14.325	5.573	0.273	0.012*		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-1.350	3.630	-0.044	0.711		
	Einstellung Naturheilmittel	-1.814	3.634	-0.074	0.619		
	Vorerfahrung Neurexan®	25.670	19.086	0.143	0.182		
	Einstellung Neurexan®	-2.055	3.634	-0.079	0.573		

Anmerkung 1: *=Signifikanzniveau $\leq 0,05$

Anmerkung 2: B=nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SE=Standardfehler; β =standardisierter Regressionskoeffizient; Sig=Signifikanz; R^2 =Veränderung des quadrierten, multiplen Korrelationskoeffizienten; k. R^2 =korrigierter quadrierter, multipler Korrelationskoeffizient

Wie auch in Kapitel 4.3.4 kann unter Einbeziehung der Ergebnisse der Varianzanalyse aus Kapitel 4.2.3 durch das demografische Merkmal weibliches Geschlecht als Prädiktorvariable auch ein vermehrter Anstieg des Stresserlebens ausgedrückt in erlebter Nervosität nach sozialer Stressinduktion vorhergesagt werden.

Alle weiteren geprüften Prädiktoren zeigen auch in dieser Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Varianzaufklärung. Die Hypothese 2.A.2, dass Vorerfahrungen und persönliche Einstellungen zu Medikamenten Wirksamkeitsvorhersagen treffen könnten, konnte in Bezug auf das Kriterium Nervosität in dieser Stichprobe nicht belegt werden.

4.4 Überprüfung der Hypothese 2.B (H2.B)

4.4.1 Beschreibung der Teilstichprobe und Einflussvariablen

Wie auch in Kapitel 4.3 wird im Folgenden die mögliche Vorhersage des Wirkungserfolges der medikamentösen Intervention anhand von Vorerfahrungen und Einstellungen überprüft. Um einen spezifischen Fokus auf den Einfluss der wissentlichen Einnahme der Medikation zu legen, wurden in die Berechnungen der Hypothese 2.B nur die Daten der ProbandInnen der Behandlungsbedingung OL-Neurexan® integriert.

Es ergab sich eine Teilstichprobe von n=32 ProbandInnen. Auch wenn nach Fields eine Regressionsanalyse zur statistischen Absicherung mit mindestens 10 ProbandInnen pro untersuchter Prädiktorvariable durchgeführt werden sollte (Fields 2009), was bei 6 Prädiktorvariablen im vorliegenden Fall n=60 ProbandInnen entspräche, wird die statistische Analyseverfahren aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit zur Berechnung beibehalten. Diese Teilstichprobe weist ein Durchschnittsalter von M=42,50 Jahren (SD = 8,47) auf und das Geschlechterverhältnis ist auch ausgeglichen (17 männlich/ 15 weiblich) (siehe Anhang 4 & 6). Zu den Prädiktorvariablen Vorerfahrung von Naturheilmitteln und Neurexan®, sowie zur Einstellung bezüglich Naturheilmitteln und Neurexan®, liegen jeweils n=32 verwertbare Angaben vor. Die Ausprägungen der Prädiktorvariablen zeigen für die veränderte Stichprobe vergleichbare Ergebnisse wie in Hypothese 2.A.

Die Vorerfahrung mit Naturheilmitteln ist auch unter alleiniger Betrachtung der Behandlungsbedingungen OL Neurexan® gering ausgeprägt. Für die veränderte Stichprobe zeigte sich ähnlich wie in Hypothese 2.A eine seltene (37,5%) bis gelegentliche Anwendung (19%), wobei der Großteil (41%) der ProbandInnen sogar nie Naturheilmittel einnimmt (Abbildung 4.25).

Abbildung 4.25 Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln

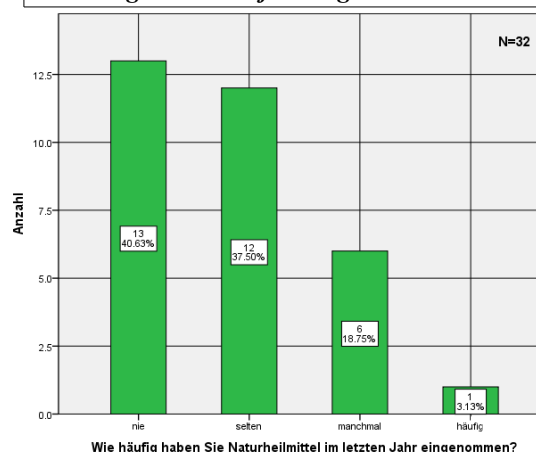
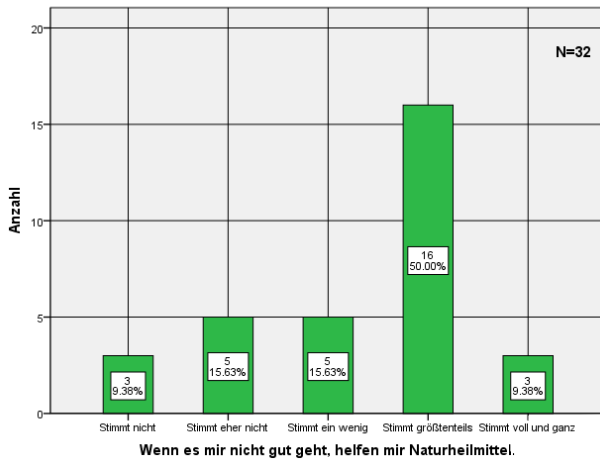


Abbildung 4.26 Einstellungen zu Naturheilmitteln



halten (Abbildung 4.26).

Wie auch zuvor war die Wirkungserwartung gegenüber Neurexan® eher neutral. Während 28 % der ProbandInnen eine positive Einstellung vertraten, vertraten ca. 32 % eine negative Einstellung. Die größte Gruppe der ProbandInnen war unentschieden und antworteten mehrheitlich mit „stimmt ein wenig“ (38 %) (Abbildung 4.27).

Abbildung 4.27 Einstellungen zu Neurexan®

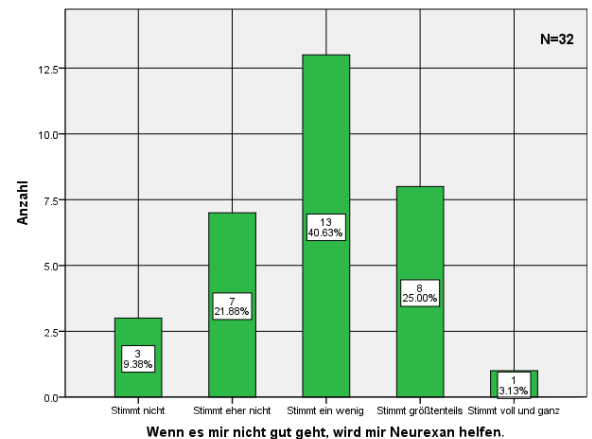
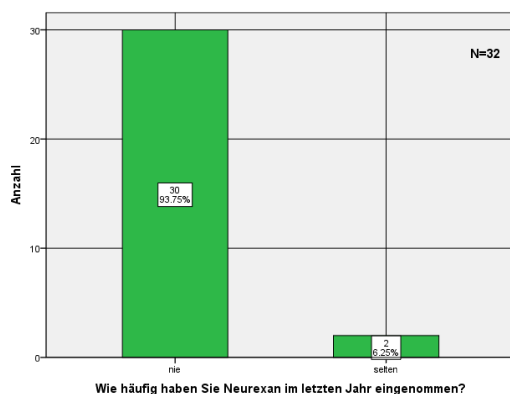


Abbildung 4.28 Vorerfahrungen zu Neurexan®



Auch für die Vorerfahrung mit Neurexan® in der veränderten Stichprobe kann festgehalten werden, dass Neurexan® äußerst selten von ProbandInnen eingenommen wurde (selten: 6%; nie: 94%) (Abbildung 4.28).

Die für die Stichprobe aus Hypothese 2.A aufgezeigten Korrelationen stimmen in vergleichbarer Weise auch die veränderte Stichprobe zu. Zu erwähnen ist, dass die Korrelation zwischen Geschlecht und Vorerfahrung mit Naturheilmitteln in der veränderten Teilstichprobe nicht weiter besteht und dass zwischen Vorerfahrung mit Naturheilmitteln und Vorerfahrung mit Neurexan® eine Korrelation gezeigt werden konnte. Diese ist

allerdings sehr kritisch zu betrachten, da Vorerfahrungen mit Neurexan® in der veränderten Teilstichprobe nahezu nicht vorhanden waren. Die Zusammenfassung der bivariaten Korrelationen ist folgend in Tabelle 4.10 dargestellt.

<i>Tabelle 4.10 Bivariate Korrelationen der Prädiktorvariablen H2.B</i>							
Prädiktorvariablen		Alter	Geschl.	Vor. Natur.	Vor. Neur.	Ein. Natur.	Ein. Neur.
Alter	Korr. n. Pearson	1.000	-0.041	0.205	0.186	0.421*	0.381*
	Signifikanz (2-s.)		0.822	0.261	0.309	0.016	0.032
Geschlecht	punktbiserial	-0.041	1.000	-0.049	0.275	-0.119	0.0260
	Korrelation	0.822		0.789	0.128	0.517	0.888
	Signifikanz (2-s.)						
Vorerfahrung	Korr. n. Pearson	0.205	-0.049	1.000	0.358*	0.453**	0.212
Naturheilmittel	Signifikanz (2-s.)	0.261	0.789		0.044	0.009	0.245
Vorerfahrung	Korr. n. Pearson	0.186	0.275	0.358*	1.000	0.149	0.025
Neurexan®	Signifikanz (2-s.)	0.309	0.128	0.044		0.415	0.893
Einstellung	Korr. n. Pearson	0.421*	-0.119	0.453**	0.149	1.000	0.647**
Naturheilmittel	Signifikanz (2-s.)	0.016	0.517	0.009	0.415		<0.001
Einstellung	Korr. n. Pearson	0.381*	0.026	0.212	0.025	0.647**	1.000
Neurexan®	Signifikanz (2-s.)	0.032	0.888	0.245	0.893	<0.001	

Anmerkung 1: *=Signifikanzniveau <0,05; **=Signifikanzniveau <0,01; 2-s.=zweiseitig

Anmerkung 1: Geschlecht wurde mit allen PV punktbiserial korreliert

4.4.2 Ausreißer-Diagnostik

Nach identischer Durchführung der Diagnostik wurden die Daten eines Probanden ausgeschlossen (SN 1146). Für die abhängige Variable Anspannung wurde die Analyse mit einer Stichprobe von n = 31 durchgeführt. Für die abhängige Variable Nervosität wurde die Analyse mit einer Stichprobe von N = 32 durchgeführt. Anschließend wurden wie für Hypothese 2.A auffällige Hebelwerte untersucht. Der untere Schwellenwert für die veränderte Stichprobe liegt bei 3*6/31 bzw. 32 bei 0,581 bzw. 0,563. Jeweils zwei ProbandInnen (SN 1101 und 1125) wurden nach grafischer Analyse ausgeschlossen. Nach Beendigung der Ausreißer Diagnostik wurden beide multiplen Regressionsanalysen für die oben genannten Prädiktoren mit n = 29 bzw. 30 ProbandInnen durchgeführt.

Eine tabellarische Auflistung der Ausreißer findet sich in Anhang 7.

4.4.3 Prätest-Diagnostik

Wie für Hypothese 2.A wurden in gleicher Weise die Voraussetzungen für die Anwendung der Regressionsanalyse untersucht. Es bestanden lineare Zusammenhänge. Auch die Unabhängigkeit der Residuen war für beide Differenzvariablen Anspannung (DWK=2.071) und Nervosität (DWK=1.697) gegeben. Weiterhin konnte für beide Differenzvariablen Multikollinearität ausgeschlossen werden. Darüber hinaus konnte die Normalverteilung der Residuen gezeigt werden. Abweichend zu Hypothese 2.A

stellte sich in den Streudiagrammen der Residuen, besonders für das Kriterium Nervosität, die Verteilung der Varianz etwas ungleichmäßiger dar. Die Annahme der Homoskedastizität wird jedoch, wenn auch eingeschränkt, aufrechterhalten. Unter diesem Gesichtspunkt müssen die Ergebnisse kritischer betrachtet werden.

4.4.4 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Anspannung (Hypothese 2.B.1)

Nach Abschluss der Prätestdiagnostik können alle zur Berechnung notwendigen Voraussetzungen als erfüllt betrachtet werden. Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für die abhängige Variable Veränderung der Anspannung gemessen mittels VAS zwischen den Zeitpunkten T6 und T10 (VAS_An_T10minusT6) präsentiert. Tabelle 4.11 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse für alle Blöcke und die beinhalteten Prädiktoren.

Vorab ist zu bemerken, dass die Prädiktorvariable Vorerfahrung mit Neurexan®, wegen nicht ausreichender Anzahl verwertbarer Daten, nicht in die Berechnung mit einbezogen werden konnte.

Im ersten Block wurden die beiden Prädiktoren Alter und Geschlecht, als grundlegende demografische Merkmale in das Modell 1 eingeschlossen, um mögliche Verzerrungen zu reduzieren. In Modell 1 erklärt der Prädiktor Geschlecht ca. 11% der Streubreite der Variable VAS_An_T10minusT6 (korrigiertes $R^2=0,107$). Der Prädiktor Geschlecht zeigte einen signifikanten Einfluss ($\beta=0,406$ $p=0,033$). Alter ist als Einflussvariable hingegen nicht signifikant ($\beta=-0,037$, $p>0,05$).

Im zweiten Block wurden dann die allgemeinen Prädiktoren Einstellung und Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln aufgenommen. Geschlecht verliert den signifikanten Einfluss, behält jedoch einen deutlichen statistischen Trend bei ($\beta=0,350$, $p=0,064$). Alle übrigen Prädiktoren sind jedoch ohne signifikanten Einfluss.

Nach Einschluss der spezifischen Einflussvariable Einstellung zu Neurexan® in Block 3 wird Geschlecht als Einflussvariable wieder signifikant ($\beta=0,358$, $p=0,049$).

Tabelle 4.11 - Multiple Regressionsanalyse H2.B1

Modell	Prädiktor	B	SE	β	Sig.	R^2	k. R^2
1	Alter	23.728	0.635	-0.037	0.838	0.170	0.107
	Geschlecht	-0.131	10.554	0.406	0.033*		
2	Alter	0.263	0.669	0.075	0.698	0.091	0.138
	Geschlecht	20.474	10.552	0.350	0.065		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-2.068	7.567	-0.055	0.787		
	Einstellung Naturheilmittel	-7.550	5.443	-0.299	0.178		
3	Alter	0.424	0.669	0.121	0.548	0.025	0.131
	Geschlecht	22.497	10.552	0.385	0.049*		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-1.581	7.567	-0.042	0.837		
	Einstellung Naturheilmittel	-4.247	5.443	-0.168	0.525		
	Einstellung Neurexan®	0.424	10.552	0.121	0.548		

Anmerkung 1: *=Signifikanzniveau $\leq 0,05$

Anmerkung 2: B=nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SE=Standardfehler; β =standardisierter Regressionskoeffizient; Sig=Signifikanz; R^2 =quadrierter, multipler Korrelationskoeffizient; k. R^2 =korrigierter quadrierter, multipler Korrelationskoeffizient

Wie auch schon in Kapitel 4.3.4 kann unter Einbeziehung der Ergebnisse der Varianzanalyse aus Kapitel 4.2.3 auch für die veränderte Stichprobe angenommen werden, dass durch das demografische Merkmal „weibliches Geschlecht“ als Prädiktorvariable ein vermehrter Anstieg des Stresserlebens nach sozialer Stressinduktion vorhergesagt wird.

Alle übrigen geprüften Prädiktoren zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Varianzaufklärung. Die Hypothese 2.B.1, dass Vorerfahrungen und persönliche Einstellungen zu Medikamenten Wirksamkeitsvorhersagen treffen könnten, konnte in Bezug auf das Kriterium Anspannung auch unter zusätzlicher Berücksichtigung des sicheren Wissens um die Medikamenteneinnahme, für diese Stichprobe nicht belegt werden.

4.4.5 Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für das Kriterium Nervosität (Hypothese 2.B.2)

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der hierarchischen, multiplen Regressionsanalyse für die abhängige Variable Veränderung der Nervosität gemessen mittels VAS zwischen den Zeitpunkten T6 und T10 (VAS_Ner_T10minusT6) präsentiert. Tabelle 4.12 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse für alle Blöcke und die beinhalteten Prädiktoren.

Auch in diesem Kapitel ist vorab zu bemerken, dass die Prädiktorvariable Vorerfahrung mit Neurexan®, wegen nicht ausreichender Anzahl verwertbarer Daten, nicht in die Berechnung mit einbezogen werden konnte.

Im ersten Block wurden die beiden Prädiktoren Alter und Geschlecht als grundlegende demografische Merkmale in das Modell 1 eingeschlossen, um mögliche Verzerrungen zu reduzieren. Sowohl in Modell 1, als auch nach Einschluss der allgemeinen und spezifischen Prädiktorvariablen in Modell 2 und 3, konnte kein Beitrag zur Aufklärung der Streubreite der Variable VAS_Ner_T10minusT6 durch die Prädiktorvariablen beigetragen werden. Der Prädiktor Geschlecht zeigte, im Gegensatz zu den vorherigen multiplen Regressionsanalysen, keinen signifikanten Einfluss. Auch alle übrigen geprüften Prädiktoren zeigen keinen signifikanten Einfluss auf die Varianzaufklärung. Die angenommene Hypothese 2.B.2, dass Vorerfahrungen und persönliche Einstellungen zu Medikamenten Wirksamkeitsvorhersagen treffen könnten, konnte auch in Bezug auf das Kriterium Nervosität unter zusätzlicher Berücksichtigung des Wissens um die Medikamenteneinnahme, für diese Stichprobe nicht belegt werden.

Tabelle 4.12 - Multiple Regressionsanalyse H2.B2

Mo- dell	Prädiktor	B	SE	β	Sig.	R^2	k. R^2
1	Alter	-0.373	0.653	-0.108	0.573	0.049	-0.021
	Geschlecht	10.762	11.050	0.184	0.339		
2	Alter	0.147	0.685	0.042	0.832	0.201	0.034
	Geschlecht	6.993	10.748	0.119	0.521		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-4.406	7.787	-0.115	0.577		
	Einstellung Naturheilmittel	-8.792	5.544	-0.351	0.125		
3	Alter	0.229	0.720	0.066	0.753	0.049	-0.021
	Geschlecht	8.012	11.162	0.137	0.480		
	Vorerfahrung Naturheilmittel	-4.135	7.939	-0.108	0.607		
	Einstellung Naturheilmittel	-7.089	6.811	-0.283	0.308		
	Einstellung Neurexan®	-0.373	0.653	-0.108	0.573		

Anmerkung 1: B=nicht standardisierter Regressionskoeffizient; SE=Standardfehler; β =standardisierter Regressionskoeffizient; Sig=Signifikanz; R^2 =quadrierter, multipler Korrelationskoeffizient; k. R^2 =korrigierter quadrierter, multipler Korrelations-koeffizient

5 Diskussion und Fazit

Die vorliegende Arbeit abrundend folgt in den Abschnitten 5.2 bis 5.4 nach Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse deren inhaltliche Diskussion in Bezug auf die in Kapitel 2 verfassten Hypothesen, die zu Grunde liegenden theoretischen Erkenntnisse und die Ergebnisse einschränkenden Faktoren der durchgeführten Studie. Abschließend wird ein Fazit gezogen und Bezug auf etwaigen Forschungsbedarf genommen.

5.1 Ergebnisüberblick

Zwei verschiedene Kernhypothesen wurden in der vorliegenden Arbeit überprüft. Dass das sichere Wissen, ein als wirksam angepriesenes Medikament einzunehmen, eine erwartungsinduzierte Placebo-Reaktion auslöst und dementsprechend ProbandInnen einen geringeren Anstieg der psychischen und physiologischen Stressreaktion im Gegensatz zu ProbandInnen der verblindeten Verum-Behandlungsbedingung erfahren, war Gegenstand der Hypothese 1. Aufgegliedert wurde diese zusätzlich in die verschiedenen Messsebenen Anspannung und Nervosität (H1.A), Ängstlichkeit (H1.B) sowie kardiovaskuläre Parameter (H1.C). Nach statistischer Auswertung der ermittelten Daten konnte jedoch für keine abhängige Variable ein signifikantes Ergebnis bezüglich des Einflusses der Behandlungsbedingung auf die Stressreaktion der ProbandInnen festgestellt werden. Lediglich ein geringfügiger deskriptiver Trend, der jedoch keine statische Relevanz besitzt, konnte gezeigt werden. ProbandInnen der Behandlungsbedingung OL-Neurexan® zeigen im Vergleich zur Behandlungsbedingung DB-Neurexan® einen unwesentlich geringeren Anstieg in den meisten Stressparametern. Die aufgestellten Hypothesen sind demnach als nicht bestätigt zu betrachten. Gezeigt werden konnte, dass der TSST bei allen ProbandInnen eine sowohl psychische als auch physiologische und statistisch signifikante Stressreaktion hervorzurufen im Stande war. Eine Ausnahme stellt die Herzfrequenz dar, für die dieses Ergebnis nicht bestätigt werden konnte. Der ausbleibende Anstieg der Herzfrequenz könnte durch das erst 15 Minuten nach Stressinduktion gewählte Messzeitintervall bedingt sein, da die Herzfrequenz nach Stressinduktion während des TSST maximale Werte erreicht, sich innerhalb von 5 Minuten jedoch wieder nahezu normalisiert (Buske-Kirschbaum et al. 2002; Childs et al. 2006). Zusätzlich zeigte sich, dass weibliches Geschlecht in der Varianzanalyse einen die Stressreaktion signifikant verstärkenden Effekt ausübte. Einzeln betrachtet spiegelt sich dieses Ergebnis im subjektiven Stresserleben von Anspannung, Nervosität und Ängstlichkeit wider. Für den Blutdruck bleibt zu berichten, dass wie zu erwarten männliche Probanden höhere Werte

zu den Messzeitpunkten aufzeigten. Auch in der zeitlichen Entwicklung der Stressreaktion zeigte sich für weibliches Geschlecht, als Stressreaktion verstärkender Faktor, ein Trend. In den Einzelanalysen erwies sich dieser Einfluss für die psychischen Parameter (Anspannung, Nervosität, Ängstlichkeit) als signifikant.

In Hypothese 2 wurde erwartet, dass Einstellungen und Vorerfahrungen Veränderungen des Stresserlebens prädictieren können. Im Speziellen wurde angenommen, dass positive Einstellungen und Vorerfahrungen mit Naturheilmitteln oder Neurexan® einen verminderten Anstieg des Stresserlebens nach Stressinduktion durch den TSST übertragen auf Anspannung (H2.A.1) und Nervosität (H2.A.2), vorhersagen können.

Für keinen der untersuchten Prädiktoren zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse. Weder für Hypothese 2.A.1 noch für Hypothese 2.A.2 konnte die formulierte Annahme bestätigt werden. Allerdings konnte gezeigt werden, dass weibliches Geschlecht als Prädiktor eine Zunahme der Anspannung, als auch der Nervosität vorhersagen konnte. Auch unter Einschluss der weiteren Prädiktoren blieb Geschlecht als Prädiktor für vermehrtes Stresserleben in der multiplen Regressionsanalyse weiter signifikant.

Weitergehend wurde zusätzlich angenommen, dass sich die Vorhersagefähigkeit von Einstellungen und Vorerfahrungen besonders bei sicherem Wissen um die Einnahme der als wirksam suggerierten Medikation zeigt. Hypothese 2.B betrachtet daher nur die Behandlungsbedingungen OL-Neurexan® auf die Veränderung der Anspannung (H2.B.1) und Nervosität (H2.B.2). Auch unter der speziellen Berücksichtigung nur der ProbandInnen aus der Behandlungsbedingung OL-Neurexan® konnten keine signifikanten Ergebnisse für die ausgewählten Prädiktoren in Bezug auf Anspannung und Nervosität ermittelt werden. Dementsprechend muss auch Hypothese 2.B als nicht zutreffend abgelehnt werden.

Keine der formulierten Hypothesen konnte bestätigt werden. Weder hatte das Wissen um die sichere Medikamenteneinnahme einen Einfluss auf die Stressreaktion, noch konnten Einstellungen und Vorerfahrungen als Prädiktoren des Stresserlebens bestätigt werden.

5.2 Hypothese 1 -A-C

Wie in Kapitel 4.2.3 dargestellt, konnten durch den TSST statistisch relevante Stressreaktionen hervorgerufen werden und Vorbefunde repliziert werden. Allerdings konnte keine statistisch relevante Veränderung der psychologischen und physiologischen Stressreaktion zwischen den Behandlungsbedingungen OL und DB Neurexan® festge-

stellt werden. Die erwartungsoptimierte Medikationseinnahme führte dementsprechend nicht zu einer messbaren Placebo-Reaktion und die aufgestellten Hypothesen 1 A-C konnten nicht bestätigt werden. In der Prätestdiagnostik der durchgeführten multiplen Varianzanalyse zeigte sich jedoch, dass die Voraussetzungen Normalverteilung der Residuen und auch Homoskedastizität, wie in Kapitel 4.2.2 beschrieben, verletzt waren. Die ermittelten Ergebnisse sind demnach unter Vorbehalt zu interpretieren. Im deskriptiven Vergleich der Mittelwerte der AVs konnte zwar ein geringfügig verminderter Anstieg der Stressreaktionen für die meisten AVs zwischen OL und DB Neurexan® gezeigt werden, jedoch war dieser Befund nicht statistisch signifikant. Eine Erklärung der fehlenden Signifikanz ist die möglicherweise zu klein gewählte Gruppengröße (siehe Kapitel 5.4), um einen relevanten Effekt messbar zu machen.

Da in beiden untersuchten Behandlungsbedingungen die gleiche Medikation eingenommen wurde, sich demnach nur die Erwartungssicherheit unterscheidet, wäre der deskriptiv erfasste, verminderte Anstieg der Stressreaktion in der Behandlungsbedingung OL Neurexan® nicht über die Wirkungen des Studienmedikaments zu erklären. Davon ausgehend eine hypothesenkonforme, reale Placebo-Reaktion gemessen zu haben, wäre dieser systematische Unterschied in der Behandlungsbedingung, wie bei der erwartungsoptimierten Therapie angestrebt (Doering und Rief 2012a), ein naheliegender Erklärungsansatz. Auch wenn ein geringfügiger hypothesenkonformer Befund für einige AVs in der deskriptiven Statistik gezeigt werden konnte, so ist jedoch keine statistisch signifikante, erwartungsinduzierte Placebo-Reaktion auf die akute Stressreaktion eingetreten. Die Reaktionserwartung der ProbandInnen wurde während der Studie nicht spezifisch gemessen. In Bezug auf den deskriptiven Trend der AVs können somit wahre Placebo-Reaktionen nicht von Antworttendenzen der ProbandInnen gemäß der StudienleiterInnen-Erwartung, dass die offene Behandlungsbedingung zur vermehrten Stressreduktion beiträgt, unterschieden werden. Die Annahme einer echten Placebo-Reaktion wäre zudem nicht gerechtfertigt. Als eines der wenigen Ergebnisse zu Verminderung von akutem Stresserleben durch Placebo konnten Balodis et al. in einer Studie mit Alkohol zeigen, dass die Annahme, Alkohol zu sich zu nehmen, stress-mindernde Auswirkungen für die ProbandInnen hatte (Balodis et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit konnte das von Balodis beschriebene Ergebnis jedoch nicht repliziert werden. In der vorgestellten Arbeit von Balodis wurde mit Alkohol, anders als in der vorliegenden Arbeit, ein Präparat gewählt, bei dem im Allgemeinen eine beruhigende Wirkung angenommen wird und mit dessen Wirkung die ProbandInnen auch vertraut waren (Balodis et al. 2011). In der erhobenen Stichprobe waren die Einstellungen der ProbandInnen zur

Wirkungserwartung von Naturheilmitteln jedoch nur geringfügig positiv ausgeprägt und von Neurexan® am ehesten neutral. In diesem Zusammenhang wichtig zu erwähnen ist noch, dass der Einfluss von Einstellungen gemäß dem Korrespondenzprinzip (Ajzen und Fishbein 1977) am ehesten empirisch nachgewiesen werden konnte, wenn die erfragte Einstellung eine hohe Spezifität zum eingenommenen Medikament aufwies (Linde et al. 2007; Nestoriuc et al. 2010). Es lässt sich daher daraus schließen, dass die in der Stichprobe relevante Erwartung, ein wirksames Medikament einzunehmen, der von Neurexan® entsprach und somit neutral ausfällt. Das heißt, dass die von den ProbandInnen erwartete Wirkungsintensität der Studienmedikation als gering einzuschätzen ist und demnach die Initiation einer relevanten, erwartungsinduzierten Placebo-Reaktion, besonders in der Behandlungsbedingung OL Neurexan® unwahrscheinlich erscheint. Auch waren die Vorerfahrungen mit Naturheilmitteln in der erhobenen Stichprobe von geringfügiger bis mäßiger Quantität und von wenig ausgeprägter Intensität. Vorerfahrungen mit Neurexan® waren sogar nahezu nicht vorhanden. Vorerfahrungen können zum einen über Konditionierungsprozesse Placebo-Reaktionen anstoßen (Colloca und Benedetti 2006; Voudouris et al. 1985), zum anderen können mit der Erwartungshaltung übereinstimmende Vorerfahrungen die Reaktionserwartung und in Folge die Placebo-Reaktion verstärken (Klinger et al. 2010). Da wie beschrieben, Vorerfahrungen mit Naturheilmitteln oder Neurexan® nur eingeschränkt vorhanden waren, ist die Aussicht, klinisch messbare Placebo-Reaktionen durch solche auszulösen, eingeschränkt. Anzunehmen ist daher, dass die Erwartung, eine die Stressreaktion reduzierende Wirkung durch die Einnahme von Neurexan® zu erzielen, in der erhobenen Stichprobe nicht ausreichend gewesen ist, um eine relevante Placebo-Reaktion auszulösen, oder diese mit den angewandten Mitteln erheben zu können. Zusätzlich ist zu hinterfragen, ob die erhobene Stichprobengröße zur Erfassung der evtl. klein ausgefallenen Placebo-Reaktion ausreichend war, da die Stichprobengröße anhand der Hauptziele der Studie, die Evaluierung von Neurexan®, kalkuliert wurde.

Auch wurden die in der vorliegenden Arbeit analysierten psychologischen Parameter Anspannung und Nervosität, sowie die physiologischen Parameter 15 Minuten nach Durchführung des TSST erhoben. In der Übersichtsarbeit von Allen et al. finden sich die maximalen psychologischen und physiologischen Stressreaktionen jedoch während oder kurz nach dem TSST und fallen nach kurzer Zeit wieder ab. Ein evtl. erzielter Effekt könnte durch sich schon wieder normalisierende Stresswerte überdeckt worden sein (Allen et al. 2014).

Die nebenhypothetisch aufgefundenen Ergebnisse, dass weibliches Geschlecht die subjektive Stressreaktion nach TSST verstärkend beeinflusst, ist zuvor in der Literatur beschrieben worden. So konnten Kelly et al. zeigen, dass Frauen im Gegensatz zu Männern nach Stressinduktion durch TSST höhere Anspannung und vermehrte Ängstlichkeit erleben (Kelly et al. 2008). Ein möglicher Erklärungsansatz für die unterschiedlich ausgeprägten psychologischen Stressreaktionen der verschiedenen Geschlechter ist möglicherweise die bei weiblich sozialisierten Menschen stärker ausgeprägte Reaktion auf eine erwartete gesellschaftliche Bewertung, da das öffentliche in Erscheinung treten von „Frauen“, nach normativen gesellschaftlichen Vorstellungen, einen höheren Stellenwert besitzt als bei männlich sozialisierten Menschen (Dedovic et al. 2009).

Im Geschlechtervergleich entwickelte sich die Veränderung der physiologischen Stressreaktion ähnlich bis hin, dass bei männlichen Probanden eine unwesentlich höhere Veränderung der kardiovaskulären Reaktion zu finden war. Eine mögliche Erklärung bieten Kajantie und Phillips, die in einer Übersichtsarbeit nahelegten, dass Männer nach akuter psychosozialer Stressinduktion im Allgemeinen sowohl höheren Blutdruck, als auch die höhere Katecholaminausschüttung im Gegensatz zu Frauen gleichen Alters aufwiesen. Diese Ergebnisse sind allerdings nicht einheitlich und ließen sich nicht in allen Arbeiten reproduzieren (Kajantie und Phillips, David I W 2006). Für die vorliegende Arbeit ist zu erwähnen, dass Männer insgesamt sowohl im Zeitintervall T7, als auch in T10 höhere diastolische, als auch systolische Blutdruckwerte als Frauen aufwiesen.

Abschließend soll erwähnt sein, dass die Standardabweichung des TFM für die kontinuierliche Blutdruckmessung nach Fortin et al. systolisch zwischen 8-11,7 mmHg und diastolisch zwischen 4,9-6,8 mmHg liegt, sodass auch etwaige Messfehler die an sich schwach ausgeprägten, gefundenen Ergebnisse mit erklären könnten (Fortin et al. 2001).

5.3 Hypothese 2 - A & B

Hypothese 2.A

In Hypothese 2.A wurde angenommen, dass Einstellungen und Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln bzw. Neurexan® eine Veränderung des Stresserlebens, gemessen in Anspannungs- (H 2.A.1) und Nervositätsveränderung (H2.A.2) nach Einnahme des Prüfmedikaments und nachfolgender Stressinduktion vorhersagen könnten. Im speziellen wurde erwartet, dass ProbandInnen mit positiven Einstellungen und positiven Vorerfahrungen einen geringeren Anstieg des Stresserlebens aufweisen, als ProbandInnen mit negativen oder neutralen Einstellungen bzw. Vorerfahrungen.

Diese Annahme basierte auf den in Kapitel 1.5 vorgestellten Erkenntnissen, dass persönliche Einstellungen und Vorerfahrungen den Therapieerfolg beeinflussen und möglicherweise auch teilweise vorhersagen können. Da Einstellungen und Vorerfahrungen Teil des psychosozialen Kontextes sind, ist ihr Einfluss auf die Behandlungswirksamkeit als Placebo-Reaktion zu werten. Dementsprechend sollten persönliche Einstellungen und Vorerfahrungen als Prädiktoren einer erwartungsinduzierten Placebo-Reaktion betrachtet werden können. Die in der vorliegenden Arbeit erzielten Ergebnisse können die aufgestellte Hypothese 2.A und die zu Grunde liegende theoretische Herleitung nicht bestätigen. Weder die Einstellungen zu Naturheilmitteln bzw. Neurexan®, noch die Vorerfahrungen mit Naturheilmitteln bzw. Neurexan® konnten als Prädiktoren für die Verminderung des Stresserlebens und dementsprechend für eine Placebo-Reaktion konsolidiert werden.

In der statistischen Analyse wurde die Einstellung zu Naturheilmitteln, nach Korrektur um die in der Literatur als einflussreich beschriebenen Merkmale „Alter“ und „Geschlecht“ im zweiten regressionsanalytischen Block, mit relativem Allgemeinheitstest erhoben. Diese leistete keinen zusätzlichen Beitrag zur Varianzaufklärung um die Veränderung des Stresserlebens, übereinstimmend mit den Ergebnissen von Lewith und White (LeWITH et al. 2002; White 2003). Nach dem Korrespondenzprinzip von Ajzen und Fishbein ist die Prädiktorkapazität einer Variable am höchsten, wenn die Spezifität, mit der diese erhoben wird, der Spezifität der Intervention gleicht, wenn also die Generalitätsebenen von erhobener Variable und Intervention ähnlich sind (Ajzen und Fishbein 1977). Da mit Neurexan® als gewählter Intervention ein spezifisches biologisches Heilmittel verwendet wurde, die Erfragung der Einstellungen in Block 2 jedoch auf Naturheilmittel im allgemeinen bezogen war, ist anzunehmen, dass sich die Erwartung der ProbandInnen nur auf höherer Abstraktionsebene abbilden ließ und daher kein Zusammenhang mit dem Stresserleben gezeigt werden konnte. Allgemein sind die Streubreiten der erhobenen Prädiktorvariablen sehr gering ausgeprägt. Einige Variablenausprägungen sind gar nicht, oder nur sehr gering widerspiegelt. Zu berücksichtigen ist daher, dass möglicherweise durch den geringen Bereich des Varianzspektrums ein möglicher Effekt der Prädiktorvariable nicht ausreichend dargestellt werden konnte.

Zur Untersuchung der in Hypothese 2.A postulierten Prädiktorkapazität von Einstellungen zu Neurexan® wurde diese Prädiktorvariable gemeinsam mit Vorerfahrungen zu Neurexan® als spezifische Prädiktorvariablen im dritten regressionsanalytischen Block erhoben. Dem Korrespondenzprinzip entsprechend

konnten Linde et al. zeigen, dass chronische Schmerzpatienten, die eine positive Einstellung zur Wirksamkeit von Akupunktur aufzeigten, durch eben diese eine höhere Schmerzlinderung erfuhren, sodass mittels Einstellung zu Akupunktur eine Vorhersage zur Behandlungswirksamkeit möglich war (Linde et al. 2007). Von diesen Befunden abweichend zeigen die hypothesenwidrigen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass auch die spezifischen Einstellungen zu Neurexan®, im Widerspruch zu Hypothese 2.A, keinen weiteren Beitrag zur Wirksamkeitsvorhersage der therapeutischen Intervention leisten konnten. Die von Linde et al. genutzte therapeutische Intervention Akupunktur ist in der Bevölkerung als wirksame schmerztherapeutische Maßnahme hinreichend bekannt und findet in der klinischen Heilbehandlung häufig Anwendung (Ernst 2006) und Akzeptanz ((DIVS), D. I. V. f. S. 2008). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass chronische Schmerzpatienten persönliche Vorerfahrungen mit dieser Methode sammeln konnten, wenn auch mehr als 12 Monate vor Studienteilnahme, da Akupunkturbehandlung mit in 12 Monaten vor Studienbeginn eines der Ausschlusskriterien gewesen ist (Brinkhaus et al. 2006; Linde et al. 2005). Es konnte gezeigt werden, dass Vorerfahrungen Einstellungen zu Heilmethoden aufbauen und gezielt verstärken können. Besonders persönliche Vorerfahrungen spielen eine wichtige Rolle, da Einstellungen, die auf diesen beruhen, am ehesten die Behandlungswirksamkeit vorherzusagen vermögen (Kraus 1995). Im Gegensatz zur Akupunktur war Neurexan® in der Bevölkerung zum Zeitpunkt der Studiendurchführung nur wenig bekannt und wurde von den ProbandInnen der Stichprobe nahezu nicht verwendet. Nur 3% der Befragten wiesen Vorerfahrungen mit Neurexan® auf und viele ProbandInnen gaben an, Neurexan® nicht zu kennen. Auch können placebo-generierende Vorerfahrungen, wie von Colloca und Benedetti gezeigt, beobachtend aus dem sozialen Umfeld gewonnen werden (Colloca und Benedetti 2009). Da Neurexan® jedoch, im Gegensatz zu Akupunktur wie bei Linde verwendet, erst seit 2003 käuflich zu erwerben war und seit 2010 im Fernsehen beworben worden ist, sind Vorerfahrungen durch soziale Beobachtungen in der Studienpopulation als eher unwahrscheinlich zu betrachten. Ein möglicher Erklärungsansatz, dass die Einstellungen zur Studienmedikation, anders als bei Linde et al., keinen Zusammenhang zur Veränderung der Anspannung bzw. Nervosität vorhersagen konnten, könnte demnach sein, dass die geringe persönliche Vorerfahrung und die mangelnde Möglichkeit der sozialen Beobachtung nicht ausreichten, um als Bestandteil des psychosozialen Kontextes eine messbare Placebo-Reaktion auszulösen. Auch für die Einstellung zu Neurexan® bleibt zu bemerken, dass durch die geringe Streubreite ein möglicher

Effekt nicht ausreichend dargestellt werden konnte.. Auch für die letzte ausgewählte Prädiktorvariable, Vorerfahrungen mit Naturheilmitteln, konnte die aufgestellte Hypothese 2.A, die Veränderungen des Stresserlebens vorhersagen zu können, nicht bestätigt werden. Wie schon zuvor erwähnt, schien die Reaktionserwartung gegenüber Neurexan® sehr gering ausgeprägt gewesen zu sein, was eine Ursache gewesen sein könnte, warum sich keine statistisch relevante verbesserte Behandlungswirksamkeit der untersuchten therapeutischen Intervention für die Behandlungsbedingung OL-Neurexan® in Hypothese1 darstellen ließ. Daher ist anzunehmen, dass ein möglicher Prädiktionseffekt durch die Vorerfahrung mit Naturheilmitteln auf die erwartungsoptimierte Behandlungswirksamkeit der selbigen Intervention auch nicht aufgefunden werden kann. Weiterhin ist erneut anzuführen, dass bei der geringen Varianz der Prädiktorvariable, wie sie sich auch für Vorerfahrungen mit Naturheilmitteln zeigt, die angenommene Kovarianz als Ausdruck des Prädiktoreffekts auf die Behandlungswirksamkeit nur schwerlich abzubilden wäre. Mögliche Effekte könnten durch das Abbilden zu kleiner Streuungsbereiche überdeckt werden.

Ein weiterer Erklärungsansatz, der allgemein einen Beitrag zu den aufgefundenen, nicht hypothesenkonformen Ergebnissen leisten könnte, ist der gewählte Messzeitpunkt für die erlebte Stressintensität. Hellhammer und Schubert konnten in einer Studie zum TSST zeigen, dass die maximale Stressreaktion während der eigentlichen Stressinduktion stattfindet und kurz darauf schon wieder deutlich reduziert ist (Allen et al. 2014; Hellhammer und Schubert 2013). In der durchgeführten Studie wurden Anspannung und Nervosität jedoch ca. 10 Minuten nach Beendigung des TSST für den aktuellen Zustand erhoben. Es ist daher nicht auszuschließen, dass die in Hypothese 2.A gewählten Prädiktoren Vorhersagen zur Veränderung des Stresserlebens zum Zeitpunkt der maximalen Anspannung bzw. Nervosität leisten können, dieser Effekt im Verlauf jedoch nicht weiter nachweisbar ist.

Neben „Geschlecht“ wurde „Alter“ als möglicher einflussreicher Faktor mit im ersten Block in die Regressionsanalyse aufgenommen. Durch Alter konnte keine Aufklärung der Varianz des Stresserlebens gezeigt werden. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Resultaten aus Arbeiten von Kudielka und Rohleder et al., die zeigen konnten, dass die Herzfrequenz (Kudielka et al. 2004b), die ACTH- sowie Cortisol-Konzentration (Kudielka et al. 2004a; Rohleder et al. 2002) bei jungen Menschen nach TSST-Partizipation höher ausfällt als bei Älteren. Sowohl bei Kudielka, als auch bei Rohleder wurde die Stressreaktion von jungen Erwachsenen (Altersdurchschnitt 23-25 Jahre) mit der von älteren Erwachsenen (Altersdurchschnitt 66-69 Jahre) verglichen.

Erklärungsansätze zu den Befunden waren unter anderem unterschiedlich stark ausgeprägte HPA-Aktivität in den verschiedenen Altersklassen und der Einfluss von Geschlechtshormonen auf die Glucocorticoid-Produktion und Sensitivität (Kudielka et al. 2004a; Kudielka et al. 2004b; Rohleder et al. 2002). Bei älteren Männern, die zusätzlich Testosteron Präparate erhielten, konnten keine im Vergleich zu jungen Erwachsenen abweichende ACTH- bzw. Cortisol-Konzentration nachgewiesen werden (Kudielka et al. 2004a). Allerdings befanden sich die ProbandInnen der Teilstichprobe in einem Altersintervall von 31-58 Jahren mit einem Altersdurchschnitt von 41,42 Jahre (SD = 7,76). In dieser Alterspanne wurden weder die jungen Erwachsenen, noch die älteren Erwachsenen, wie von Rohleder und Kudielka untersucht, abgebildet. Hormonelle Veränderungen und Aktivitätsunterschiede in der HPA-Achse könnten möglicherweise zu geringfügig ausfallen, um einen messbaren Einfluss auf das Stresserleben auszuüben. Auch kann angenommen werden, dass unterschiedliche Erfahrungen mit sozialer Bewertung und im Umgang mit modernen Aufnahmegeräten, anders als wie für die in der Literatur erwähnten Altersgruppen von Lupien angenommen (Lupien et al. 2007), bei der geringen Altersdifferenz der untersuchten Teilstichprobe nur wenig ausgeprägt waren und demnach keine Veränderung des Stresserlebens anstoßen konnten. Ein weiterer Erklärungsansatz für den fehlenden, in der Literatur beschriebenen, Alterseinfluss auf die Stressreaktion könnte demnach die geringe Alterspanne der untersuchten Teilstichprobe sein.

Hypothese 2.B

In Hypothese 2B wurde unter der Annahme, dass sich der Einfluss auf die Veränderung des Stresserlebens gemessen in Anspannung (H2.B.1) und Nervosität (H2.B.2) durch die Prädiktoren Einstellung und Vorerfahrungen mit Naturheilmitteln bzw. Neurexan® (siehe Hypothese 2A) am deutlichsten in der offenen Behandlungsbedingung zeigt und somit vorhersagen lässt, nur ProbandInnen der Behandlungsbedingung OL Neurexan® in die statistische Analyse integriert. Wie zuvor beschrieben können Vorerfahrungen die Reaktionserwartung gegenüber einer Heilbehandlung verstärken (Stewart-Williams und Podd 2004) und Konditionierungsprozesse anstoßen (Colloca et al. 2010). Über beide Mechanismen können Placebo-Reaktionen generiert werden. Auch nach dem Konzept des geplanten Handelns (Ajzen 1985) kann mittels persönlicher Einstellung eine Placebo-Reaktion ausgelöst werden (Linde et al. 2007). Nach Coalgiuri interagiert die Reaktionserwartung der ProbandInnen mit der Erwartungssicherheit, so dass sich eine gesteigerte Gesamterwartung gegenüber der Heilbehandlung ergeben könnte (Colagiuri 2010). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass das sichere Wissen, eine Heilbehandlung

zu erfahren, die Placebo-Reaktion steigert (Vase et al. 2002). Es ist daher anzunehmen, dass sich Placebo-Reaktionen am ehesten in der offenen Behandlungsbedingung durch Vorerfahrung und Einstellungen vorhersagen lassen. Für die Prädiktoren Einstellung und Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln bzw. Neurexan® konnten die Ergebnisse weder in Bezug auf Anspannung (H2.B.1) noch auf Nervosität (H2.B.2) repliziert werden.

Vorab soll erwähnt sein, dass die Prädiktorvariable Vorerfahrung mit Neurexan® in der Berechnung für Hypothese 2.B nicht analysiert werden konnte, da sich in der Teilstichprobe nicht ausreichend Varianz in der Variable ergab, um diese sinnvoll in die Auswertung mit einzubeziehen. In der speziellen Betrachtung der einzelnen Prädiktoren ist zu erwähnen, dass dieselben Einschränkungen für die Prädiktoren gelten, wie schon für Hypothese 2A beschrieben. Allgemein muss grundsätzlich in Erwägung gezogen werden, dass im Speziellen diese untersuchte Teilstichprobe mit einer ProbandInnenanzahl von $n=31$ bzw. $n=30$ zu klein gewesen ist, um kleine oder mittelgroße Effekte messbar zu machen. Selbst große Effekte ließen sich mit nur geringer Wahrscheinlichkeit zeigen (Kapitel 5.4.- Effektstärke und Stichprobengröße).

Parallel zu den Berechnungen für Hypothese 2A wurden Alter und Geschlecht zur Fehlerkorrektur als Prädiktoren in die Analyse aufgenommen. Für die AV Anspannung (H2.B.1) konnten die Ergebnisse der Hypothese 2A zumindest teilweise repliziert werden. Für Geschlecht konnte eine diskontinuierliche Signifikanz des Einflusses auf die Veränderung der Anspannung gezeigt werden. Der Verlust der Signifikanz des Einflusses des Prädiktors Geschlecht in Modell 2 könnte auf den Verlust von Freiheitsgraden, durch Einschluss weiterer Prädiktoren erklärt werden. Dagegen spricht, der sich erneut in Modell 3 ergebende Einfluss des Prädiktors Geschlecht. Die diskontinuierliche Signifikanz des Prädiktors ist womöglich durch die sehr kleine Teilstichprobengröße zu erklären. Die Genauigkeit des Schätzers und damit die Stabilität der Ergebnisse scheinen bei der gewählten Teilstichprobengröße nicht gewährleistet. In Bezug auf das Kriterium Nervosität (H2.B.2) konnten allerdings sowohl Alter, als auch Geschlecht keinen relevanten Beitrag zur Varianzaufklärung beitragen. Eine mögliche Erklärung ist die schon erwähnte geringe Teilstichprobengröße.

5.4 Einschränkungen und Mängel - mögliche systematische Fehlerquellen

Im folgenden Abschnitt werden Einschränkungen und Mängel der vorliegenden Arbeit beleuchtet, die als mögliche systematische Fehlerquellen Verzerrungen der gefundenen Ergebnisse bedingen könnten und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten. Selektiv wurden einige mögliche Fehlerquellen schon im Ergebnisbericht und in der Diskussion erwähnt. Zur besseren Übersicht werden diese zusammengefasst, erneut dargestellt und um weitere zentrale Schwachpunkte erweitert.

Effektstärke und Stichprobengröße: Wie schon an einigen Stellen in der Diskussion angemerkt, wurde die Stichprobengröße für die Studienhauptziele, die Evaluierung des biologischen Heilmittels Neurexan®, anhand früherer Studienergebnisse kalkuliert. Somit war es anhand der untersuchten Stichprobengröße nur eingeschränkt möglich, schwächere Placebo-Reaktionen nachzuweisen. Die Effektstärke eines Intersubjektfaktors, wie im Falle der vorliegenden Arbeit die Behandlungsbedingung als unabhängige Variable, die mittels Varianzanalyse bei 2 Gruppen und 2 Messzeitpunkten und einer Teilstichprobengröße von $n=66$ ProbandInnen hätte identifiziert werden können, betrug gemäß durchgeführter Poweranalyse $f=0.32$. Nach Cohen indiziert $f=0,25$ eine mittlere Effektstärke und $f=0,40$ eine große Effektstärke (Cohen 2013). Demnach hätten nur große Effekte anhand der untersuchten Teilstichprobengröße dargestellt werden können. Für die durchgeführte multivariate Varianzanalyse mit zweifacher Messwiederholung bei zwei Gruppen wäre eine Studienpopulation von $n=106$ ProbandInnen erforderlich gewesen, um einen mittleren Intersubjekt-Effekt ($f=0,25$) und sogar $N=652$ ProbandInnen, um einen kleinen Intersubjekt-Effekt ($f=0,1$) für das Kriterium Behandlungsbedingung darzustellen (Cohen 2013). Das entspräche einer Gruppengröße von $n=53$ bzw. $n=326$ ProbandInnen. Die Gesamtstichprobe der Studie entsprach $n=128$ ProbandInnen mit einer durchschnittlichen Gruppengröße von $n=32$ ProbandInnen bei 4 Gruppen. In der realisierten Varianzanalyse mit 2 Gruppen wurden insgesamt nur die Daten von $n=66$ ProbandInnen ($DB=33/OL=33$) analysiert. Die untersuchte Stichprobe ist dementsprechend mit hoher Wahrscheinlichkeit zu klein, um kleine oder mittlere Effekte mit statistischer Signifikanz ($p<0,05$) aufzufinden. Große Effekte ($f=0,40$) könnten mit einer Studienpopulation von $n=42$ ProbandInnen gefunden werden und sollten sich daher darstellen lassen (Cohen 2013). Die hierarchischen, linearen Regressionsanalysen wurden für Hypothese 2.A mit einer Teilstichprobe von $n=92$ ProbandInnen gerechnet und für Hypothese 2.B mit einer

Teilstichprobe von $n=30$ bzw. 31 ProbandInnen. Mit der gewählten statistischen Analysemethode können Effektstärken von $f^2=0,12$ gemäß Poweranalyse dargestellt werden. Nach Cohen indiziert $f^2=0,01$ eine kleine, $f^2=0,15$ eine mittlere und $f^2=0,35$ eine große Effektstärke (Cohen 2013). Die untersuchte Teilstichprobengröße sollte daher ausreichen, mittlere und große Effekte aufzuzeigen. Für die Ermittlung eines kleinen, statistisch signifikanten ($p<0,05$) Effekts ($f^2=0,02$) mittels linearer -Regressionsanalyse 6 Prädiktorvariablen wäre allerdings eine Studienpopulation von $n=543$ ProbandInnen nötig. Das Auffinden eines mittleren Effekts erfordert eine Stichprobengröße von $n=74$ und für einen großen Effekt eine Stichprobengröße von $n=33$ ProbandInnen. Auch für Hypothese 2.A gilt daher, dass die untersuchte Teilstichprobe zur Auffindung von kleinen Vorhersageeffekten zu klein gewesen ist. Für Hypothese 2.B ist die untersuchte Teilstichprobe sogar zu klein zur Erfassung von mittleren bzw. großen Effekten gewesen. Da auch grundsätzlich eine Regressionsanalyse mit mindestens 10 ProbandInnen pro untersuchten Prädiktor berechnet werden sollte (Fields 2009), war die Durchführung der Regressionsanalyse statistisch nicht ausreichend abgesichert. Eine minimale Teilstichprobengröße von $n=60$ ProbandInnen wäre nötig gewesen.

Für die Auswertung der Hauptziele der Gesamtstudie ist die Größe der Studienpopulation der vorab berechneten Poweranalyse nach allerdings ausreichend. Die Rekrutierung einer umfangreicheren Stichprobe war daher weder gerechtfertigt, noch wäre dies mit den vorhandenen Mitteln möglich gewesen, sodass die Berechnungen trotz kleiner Stichprobengrößen durchgeführt wurden. Auch lagen keine adäquat vergleichbaren Arbeiten zu erwartungsinduzierten Placebo-Reaktionen bei akuter Stressintervention vor, um mittels bekannter Effektstärke a priori eine für die gewählten Analysen ausreichende Stichprobengröße zu bestimmen.

Interviewer-Effekt: In der empirischen Sozialforschung wird die systematische Verzerrung, die auf Einflüsse des Interviewers zurückzuführen sind, als Interviewer-Effekt bezeichnet (Bortz und Döring 2009). In der durchgeführten Studie wurden Daten an zwei verschiedenen Standorten mit unterschiedlichen StudienleiterInnen durchgeführt. Obwohl eine vorherige Schulung mit Zertifizierung der StudienleiterInnen gemäß den Good-Clinical-Practice Richtlinien durchgeführt wurde und eine Standardisierung des Ablaufs erfolgte, muss die Möglichkeit der systematisch unterschiedlichen Antworttendenz der ProbandInnen, als Reaktion auf physische oder psychische Präsenz der StudienleiterInnen in Betracht gezogen werden, da z.B. in Marburg im Gegensatz zu Essen zwei StudienleiterInnen unterschiedlichen Geschlechts

mitgearbeitet haben. Besonders die Beantwortung der VAS-Bögen musste häufig individuell erklärt werden, sodass ein Einfluss durch die StudienleiterInnen nicht auszuschließen ist.

Verblindung: Den StudienleiterInnen war bekannt, welche ProbandInnen sich in der offenen Behandlungsbedingung OL-Neurexan® befanden. Auch den ProbandInnen selbst war dies natürlich bewusst. Es ist daher nicht auszuschließen, dass ProbandInnen Antworttendenzen gemäß der Erwartung der StudienleiterInnen (Rosenthal-Effekt) aufgezeigt haben (Bortz und Döring 2009), sodass diese generell ein geringeres Stressempfinden berichtet hätten. In der durchgeführten Studie konnte die Reaktionserwartung der ProbandInnen in den einzelnen Behandlungsbedingungen nicht spezifisch gemessen werden, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass die aufgefundenen Ergebnisse der Gruppe OL-Neurexan® Antworttendenzen der ProbandInnen widerspiegeln. Spezielle Fragebögen zur Ermittlung der Reaktionserwartung stehen aktuell noch nicht zur Verfügung.

Selektions-Bias und Motivation: Die systematische Verzerrung bei der Stichprobenrekrutierung, bedingt durch nicht zufällig unterschiedliche Teilnahmebereitschaft von ProbandInnen z.B. als Folge der passiven Selbstselektion, wird in der empirischen Sozialforschung als Selektions-Bias bezeichnet (Bortz und Döring 2009). In der vorliegenden Arbeit sind Aushänge und Zeitschriften-Anzeigen zu Studienrekrutierung genutzt worden, die auf Stress und biologische Heilmittel hinwiesen. Weiterhin mussten ProbandInnen mehrere Studientermine wahrnehmen und mindestens einen kompletten Werktag frei nehmen können, um an der Studie teilzunehmen. Dadurch könnten besonders Menschen mit flexiblen Arbeitszeiten, Menschen, die hohes Interesse an der finanziellen Vergütung, wie z.B. Studenten oder Menschen ohne regelmäßiges Einkommen, und Menschen, die eine gewisse Neigung zu alternativmedizinischen Heilbehandlungen aufweisen, besonders angesprochen worden sein und somit unverhältnismäßig viel in der Studienpopulation vertreten sein. Ein hohes Interesse an der finanziellen Entschädigung könnte demnach die Teilnahmemotivation bedingen. Hyland konnte zeigen, dass die Motivation der StudienteilnehmerInnen der Studienteilnahme gegenüber die Placebo-Reaktion und daher auch die Behandlungswirksamkeit beeinflussen kann (Hyland 2011). ProbandInnen, die eine finanzielle Aufwandsentschädigung für die Teilnahme erwarten, weisen eine andere Motivationsintensität auf, als Menschen, die zusätzlich eine

Verbesserung ihrer Symptome durch Teilnahme an einer relevanten Studie erhoffen oder an der Entwicklung einer Therapie für ihre Leiden teilnehmen. In einer weiteren Arbeit konnten Hyland und Whalley belegen, dass abhängig von der Art der Motivation die Vorhersagekapazität der Prädiktoren schwankte und sich unterschiedliche Therapieerfolge abzeichneten. Hyland und Whalley wählten Blütenessenz als sogenanntes Heilmittel für verschiedene Symptome der PatientInnen aus und überprüften Spiritualität als ein Prädiktor auf den Behandlungserfolg. Wurde die Blütenessenz in einer Gruppe als spirituelles Heilmittel vorgestellt so wirkte sich der Prädiktor Spiritualität positiv auf den Behandlungserfolg aus. In einer zweiten Gruppe hingegen wurde die Blütenessenz als nicht spirituell wirksames Heilmittel präsentiert, in dessen Folge Spiritualität einen negativen Einfluss auf den Behandlungserfolg ausübte (Hyland und Whalley 2008). Dementsprechend kann vermutet werden, dass die Untersuchung der Wirksamkeit von Neurexan® an stressbelasteten ProbandInnen eine größere Placebo-Reaktion ausgelöst hätte, als an gesunden ProbandInnen. Die ermittelten Ergebnisse können daher nur eingeschränkt auf Menschen, die unter Stress leiden übertragen werden. Auch der mögliche Selektions-Bias schränkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung ein.

Validität der Prädiktor-Fragebögen: Die für Hypothese 2 ermittelten Daten zu Vorerfahrungen und Einstellungen zu Medikamenten, Naturheilmitteln sowie Neurexan® wurden integriert in das „Medical Assessment“ in Studienvisite V3 mittels 5-stufiger Likert-Skala erhoben. Diese selbst erstellten Fragebögen wurden zuvor nicht empirisch überprüft oder angewendet. Die eingesetzten Fragebögen waren zwar augenscheinlich valide, sind jedoch nicht auf psychometrische Güte überprüft worden. Es kann daher nicht sicher angenommen werden, dass sie reliabel messen, was gemessen werden sollte, so dass möglicherweise Vorerfahrungen und Einstellungen nicht repräsentativ erhoben wurden. Einen Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden.

Experimenteller vs. alltäglicher Stress: In der vorliegenden Arbeit wurde akuter Stress experimentell induziert. Im Gegensatz zu Stresssituation des realen Alltags mussten ProbandInnen nicht befürchten, negative Konsequenzen zu erfahren, falls die erforderlichen Leistungen nicht erbracht wurden und waren nur eingeschränkt sozialer Bewertung ausgesetzt. Nach Lazarus ist jedoch besonders die soziale Bewertung ausschlaggebend, um psychosozialen Stress auszulösen (Lazarus 1999). Den

ProbandInnen war generell bewusst, dass der Test nur zur Stresserzeugung eingesetzt wurde. Es ist daher anzunehmen, dass unter realen Bedingungen größere Stressreaktionen ausgelöst werden könnten und wie Biondi und Picardi schon zeigen konnten, experimentell ausgelöster Stress nur eingeschränkt auf alltägliche Stresssituationen übertragbar ist (Biondi und Picardi 1999).

Messzeitpunkte: In der vorliegenden Arbeit wurden nur AV-Werte der Post-TSST-Stressreaktionen ausgewertet, die alle im Zeitintervall T10, also ca. 15 Minuten nach der Stressinduktion erhoben wurden. Eine Ausnahme bilden die Angaben des STAI X1 zu T10, die sich retrospektiv auf den TSST beziehen sollten. Der Zeitpunkt, zu dem sich die maximale, psychologische Stressreaktion messen lässt und der somit als valider Marker die stattgehabte Stressreaktion abbildet, findet sich jedoch direkt während des TSST (Hellhammer und Schubert 2012). Da für physiologische Parameter gezeigt werden konnte, dass nach einem sehr kurzen Zeitintervall (5-10 Minuten) schon wieder ein deutlicher Abfall der maximal erreichten Stressreaktion eingetreten war (Allen et al. 2014), muss auch für die psychologischen Parameter ähnliches angenommen werden. Demzufolge wurde in der vorliegenden Arbeit möglicherweise nicht die maximal erlebte Stressreaktion abgebildet. Stressreduzierende Effekte, die durch Placebo-Reaktionen oder auch Neurexan® ausgelöst wurden, könnten durch einen temporär bedingten, allgemeinen Abfall der Stressreaktion soweit überdeckt worden sein, dass eine Messung nicht mehr möglich war. Für die retrospektive Erfassung der Ängstlichkeit während des TSST mittels STAI X1, für welchen sich auch keine signifikanten Ergebnisse zeigten, ist zu erwähnen, dass Erhebungen, die auf zeitlich zurückliegende Situationen bezogen sind, schon nach kurzer Zeit Wahrnehmungsverzerrungen unterliegen. Verfälschte Ergebnisse sind die Folge, weshalb direkte Messungen die Methode der Wahl sind (Schwarz 2007). Im Ablauf der Studie war die direkte Erhebung der psychologischen Stressparameter während des TSST organisatorisch nicht möglich. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden in dieser Arbeit die Zeitpunkte der untersuchten physiologischen Parameter an diese angepasst, so dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der beschriebenen Einschränkung zu bewerten sind.

5.5 Fazit

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zum Einen, erwartungsinduzierte, klinisch behandlungswirksame Placebo-Reaktionen im erwartungsoptimierten Setting des EXOT-Studiendesigns auf akute Stressreaktionen zu überprüfen. Zum Anderen sollten persönliche Einstellungen und Vorerfahrungen mit Behandlungsinterventionen als Prädiktoren einer Placebo-Reaktion untersucht werden. Überprüft werden sollte, ob durch das Wissen, ein wirksames Medikament zu erhalten, eine erwartungs-induzierte Placebo-Reaktion erzielt werden kann, welche die psychologische und physiologische Stressreaktion vermindern kann. Allerdings konnte die angenommene Placebo-Reaktion, als Produkt der Reaktionserwartung, wenn überhaupt, nur als geringfügig ausgeprägter deskriptiver Trend gezeigt werden, welcher allerdings auch als Produkt einer verzerrten Antworttendenz interpretiert werden kann. Der Nachweis einer statistisch relevanten, hypothesenkonformen Placebo-Reaktion, die imstande war, psychologische oder physiologische Stressreaktionen abzumildern, misslang. Relevante Ursachen für die aufgefundenen Ergebnismuster könnten zum Einen eine zu klein gewählte Stichprobengröße zur Auffindung möglicher Effekte gewesen sein, zum Anderen eine womöglich gering ausgeprägte Reaktionserwartung gegenüber der Studienmedikation in der untersuchten Stichprobe. Zur weiteren Untersuchung von erwartungsinduzierten Placebo-Reaktionen auf akute Stressreaktionen ist zu empfehlen, eine ähnlich aufgebaute Studie mit größerer Studienpopulation und einem besser bekannten Studienpräparat durchzuführen, um kleinere Effekte besser abzubilden und eine ausgeprägte Reaktionserwartung der ProbandInnen zu erzielen. Für die Zukunft wäre es zusätzlich wünschenswert mittels speziell entworfener Fragebögen, die Reaktionserwartung spezifisch zu messen, um eine klare Trennung zwischen Placebo-Reaktion und möglicherweise verzerrter Antworttendenz zu ermöglichen. Auch sollte darauf geachtet werden, psychologische und physiologische Stressparameter während der eigentlichen Stressinduktion aufzuzeichnen, um möglichst die maximale Stressreaktion und davon abhängig den Verlauf zu bestimmen. In diesem Zusammenhang ist eine ausreichende Kenntnis und Kalibrierung der verwendeten Messinstrumente essenziell und es ist darauf zu achten, zusätzliche Erhebungen so zu integrieren, dass ProbandInnen in ihren Erwartungen nicht verunsichert werden.

Nebenbefundlich konnten Einflüsse auf Stressreaktionen durch Geschlechterunterschiede literaturkonform repliziert werden. So trägt weibliches Geschlecht zu vermehrtem subjektivem Stressanstieg nach psychosozialer Stressinduktion bei und männliches Geschlecht umgekehrt.

In der zweiten Fragestellung sollte analysiert werden, in wie weit die Veränderung des Stresserlebens der ProbandInnen durch deren Einstellungen und Vorerfahrungen zur durchgeführten therapeutischen Intervention vorhergesagt werden kann. Die ausgewählten Prädiktoren Einstellung und Vorerfahrung zu Naturheilmitteln und Neurexan® konnten jedoch, anders als erwartet, keinen aufklärenden Beitrag leisten. Auch in der Untersuchungsbedingung, in der ProbandInnen wussten, dass sie das Verum erhalten und demnach die Reaktionserwartung optimiert wurde, konnte der erwartete Effekt nicht nachgewiesen werden. Es wird davon ausgegangen, dass im Wesentlichen, die geringe Wirksamkeitserwartung gegenüber dem Verum und eine für kleine und auch mittel-starke Effekte zu gering gewählte Stichprobengröße, als Ursache für fehlende statistisch relevante hypothesenkonforme Ergebnisse anzusehen ist. Da Einstellungen zu und Vorerfahrungen mit therapeutischen Interventionen nahezu immer bei Patienten im klinischen Alltag vorhanden sind und möglicherweise als Teil des psychosozialen Kontextes eine Behandlungswirksamkeit ausmachen können, ist die Fortführung dieses Forschungsansatzes wünschenswert. Zur näheren Erforschung der wirksamkeitsverändernden Kapazitäten von Einstellungen und Vorerfahrungen sollten zukünftige Studien, wie bereits erwähnt, ein stressminderndes Medikament, welches besser bekannt ist verwenden, sodass ProbandInnen diesem eine Wirksamkeit zuschreiben. Auch sollte eine ausreichend große Studienpopulation rekrutiert werden, sodass auch kleine, spezifische Effekte erfasst werden können. Darüber hinaus, sollte die Stresserfassung direkt während der Stressinduktion erfolgen, valide Fragebögen zur Ermittlung von Einstellungen und Vorerfahrungen verwendet werden, sowie Antworttendenzen als verzerrendes Element minimiert werden.

Auch ist anzunehmen, dass die gesunden StudienteilnehmerInnen vornehmlich durch die finanzielle Entschädigung und nicht zusätzlich durch die Hoffnung, eigene Symptome durch die therapeutische Intervention lindern zu können, zur Studienteilnahme motiviert wurden. Daher können die erzielten Ergebnisse nur eingeschränkt auf stressbelastete PatientInnen, also den klinischen Alltag, übertragen werden. Auch die Intensität der experimentell erzeugten Stressreaktion entspricht nicht realem Alltagsstress, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse weiter eingeschränkt wird. Da die hypothesenwidrigen Ergebnisse jedoch ausreichend erklärt werden konnten, deuten die erzielten Ergebnisse nicht gegen eine Eignung des EXOT-Modells sowohl zur spezifischen Erfassung von Placebo-Reaktionen, als auch zur Einschätzung der praxisorientierten Wirksamkeit einer therapeutischen Intervention. Weitere Erforschung der klinischen Relevanz des EXOT-Modells ist wünschenswert.

Die weitere Erforschung erwartungs-induzierter Placebo-Reaktionen und des Einflusses von Vorerfahrungen und Einstellungen zur Verbesserung der therapeutischen Behandlungswirksamkeit ist nach Meinung des Autors im Sinne der Patienten absolut anzustreben. Die nicht hypothesenkonformen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten in der Diskussion hinreichend erklärt werden, sodass dennoch eine weitere Überprüfung dieser Hypothesen gerechtfertigt erscheint.

Literaturverzeichnis

- Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression and murine systemic lupus erythematosus. *Science*. 1982;215(4539):1534-1536.
- Ader R, Kelly K, Moynihan JA, Grotta LJ, Cohen N. Conditioned enhancement of antibody production using antigen as the unconditioned stimulus. *Brain Behav Immun*. 1993;7(4):334-343.
- Ader R, Mercurio MG, Walton J, et al. Conditioned pharmacotherapeutic effects: a preliminary study. *Psychosom Med*. 2010;72(2):192-197.
- Ajzen I. From Intentions to Actions: A Theory of Planned Behavior. In: Kuhl J, Beckmann J, eds. *Action Control*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verl.; 1985:11-39.
- Ajzen I. Nature and operation of attitudes. *Annu Rev Psychol*. 2001;52:27-58.
- Ajzen I, Fishbein M. Attitude-behavior relations: A theoretical analysis and review of empirical research. *Psychol Bull*. 1977;84(5):888-918.
- Allen AP, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Biological and psychological markers of stress in humans: focus on the Trier Social Stress Test. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;38:94-124.
- Almela M, Hidalgo V, Villada C, et al. Salivary alpha-amylase response to acute psychosocial stress: the impact of age. *Biol psychol*. 2011;87(3):421-429.
- Amanzio M, Benedetti F. Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J. Neurosci*. 1999;19(1):484-494.
- Amanzio M, Pollo A, Maggi G, Benedetti F. Response variability to analgesics: a role for non-specific activation of endogenous opioids. *Pain*. 2001;90(3):205-215.
- Amigo I, Cuesta V, Fernandez A, Gonzalez A. The effect of verbal instructions on blood pressure measurement. *J Hypertens*. 1993;11(3):293-296.
- Aronson E, Wilson T, Akert R. *Sozialpsychologie*. 6. Aufl. München, Boston: Pearson Studium; 2008.

- Aslaksen PM, Flaten MA. The roles of physiological and subjective stress in the effectiveness of a placebo on experimentally induced pain. *Psychosom Med*. 2008;70(7):811-818.
- Aslaksen PM, Myrbakk IN, Hoifodt RS, Flaten MA. The effect of experimenter gender on autonomic and subjective responses to pain stimuli. *Pain*. 2007;129(3):260-268.
- Balint M. Az orvos gy'ogy'it'o szerep'enek fejl'ed'esmenete (Evolution of the therapeutic mission of the physician). *Orv Hetil*. 1965;106:1345-1350.
- Balodis IM, Wynne-Edwards KE, Olmstead MC. The stress-response-dampening effects of placebo. *Horm Behav*. 2011;59(4):465-472.
- Barefoot JC, Brummett BH, Williams RB, et al. Recovery expectations and long-term prognosis of patients with coronary heart disease. *Arch. Intern. Med*. 2011;171(10):929-935.
- Beauchamp et al.: Informed Consent. *J Med Ethics*. 2004:S. 1271-1313.
- Becker BA. The phenomenon of stress: concepts and mechanisms associated with stress-induced responses of the neuroendocrine system. *Vet Res Commun*. 1987;11(5):443-456.
- Beecher HK. The Powerful Placebo. *JAMA*. 1955;159(17):1602.
- Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystikinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996;64(3):535-543.
- Benedetti F. How the Doctor's Words Affect the Patient's Brain. *Eval Health Prof*. 2002;25(4):369-386.
- Benedetti F. Mechanisms of placebo and placebo-related effects across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:33-60.
- Benedetti F. *Placebo effects: Understanding the mechanisms in health and disease*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2009.
- Benedetti F, Amanzio M. Mechanisms of the placebo response. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013.

- Benedetti F, Amanzio M, Baldi S, Casadio C, Maggi G. Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur. J. Neurosci.* 1999a;11(2):625-631.
- Benedetti F, Amanzio M, Maggi G. Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *Lancet.* 1995;346(8984):1231.
- Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci.* 1999b;19(9):3639-3648.
- Benedetti F, Carlino E, Pollo A. Hidden administration of drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011;90(5):651-661.
- Benedetti F, Colloca L. Placebo-Induced Analgesia: Methodology, Neurobiology, Clinical Use, and Ethics. *Rev Analg.* 2003;7(2):129-143.
- Benedetti F, Colloca L, Lanotte M, Bergamasco B, Torre E, Lopiano L. Autonomic and emotional responses to open and hidden stimulations of the human subthalamic region. *Brain Res Bull.* 2004a;63(3):203-211.
- Benedetti F, Colloca L, Torre E, et al. Placebo-responsive Parkinson patients show decreased activity in single neurons of subthalamic nucleus. *Nat Neurosci.* 2004b;7(6):587-588.
- Benedetti F, Pollo A, Lopiano L, Lanotte M, Vighetti S, Rainero I. Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J Neurosci.* 2003;23(10):4315-4323.
- Bernateck M, Karst M, Eberhard S, Vivell W, Fischer MJ, Stichtenoth DO. Placebothérapie. Analyse von Umfang und Erwartung in einer Klinik der Maximalversorgung. *Schmerz.* 2009;23(1):47-53.
- Bingel U. Mechanisms of endogenous pain modulation illustrated by placebo analgesia: Functional imaging findings. *Schmerz.* 2010;24(2):122-129.
- Bingel U. Placeboeffekte und ihre Implikationen in der Neurologie. *InFo Neurologie.* 2014;16(1):46-56.
- Bingel U, Colloca L, Vase L. Mechanisms and Clinical Implications of the Placebo Effect: Is There a Potential for the Elderly? A Mini-Review.

Gerontology. 2011a;57(4):354-363.

- Bingel U, Wanigasekera V, Wiech K, et al. The effect of treatment expectation on drug efficacy: imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Sci transl med*. 2011b;3(70):70ra14.
- Biologische Heilmittel Heel GmbH. *Produkt Monographie - Neurexan®*. Baden-Baden: Heel; 2011.
- Biondi M, Picardi A. Psychological stress and neuroendocrine function in humans: the last two decades of research. *Psychother Psychosom*. 1999;68(3):114-150.
- Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie*: 6. Aufl. Heidelberg: Springer-Verl.; 2006.
- Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation: Für Human- und Sozialwissenschaftler*. 4. Aufl., Heidelberg: Springer-Verl; 2009.
- Bortz J, Schuster C. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7. Aufl. Berlin: Springer; 2010.
- Brinkhaus B, Witt CM, Jena S, et al. Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006;166(4):450-457.
- Bundesärztekammer. *Placebo in der Medizin*. Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2011.
- Buske-Kirschbaum A, Geiben A, Hollig H, Morschhauser E, Hellhammer D. Altered responsiveness of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic adrenomedullary system to stress in patients with atopic dermatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(9):4245-4251.
- Buske-Kirschbaum A, Kern S, Ebrecht M, Hellhammer DH. Altered distribution of leukocyte subsets and cytokine production in response to acute psychosocial stress in patients with psoriasis vulgaris. *Brain Behav Immun*. 2007;21(1):92-99.
- Campisi J, Bravo Y, Cole J, Gobeil K. Acute psychosocial stress differentially influences salivary endocrine and immune measures in undergraduate students. *Physiol Behav*. 2012;107(3):317-321.
- Carlino E, Pollo A, Benedetti F. Placebo analgesia and beyond. *Curr Opin Anesthesio*. 2011;24(5):540-544.

- Carlson NR. *Physiologische Psychologie*. 8., aktualisierte Aufl. München, Boston: Pearson Studium; 2004.
- Childs E, Vicini LM, Wit H de. Responses to the Trier Social Stress Test (TSST) in single versus grouped participants. *Psychophysiology*. 2006;43(4):366-371.
- Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat rev. Endocrinol*. 2009;5(7):374-381.
- Cohen J. *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences*. 3rd ed. Mahwah, N.J.: L. Erlbaum Associates; 2003.
- Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hoboken: Taylor and Francis; 2013.
- Colagiuri B. Participant expectancies in double-blind randomized placebo-controlled trials: potential limitations to trial validity. *Clin Trials*. 2010;7(3):246-255.
- Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 2006;124(1-2):126-133.
- Colloca L, Benedetti F. Placebo analgesia induced by social observational learning. *Pain*. 2009;144(1-2):28-34.
- Colloca L, Finniss D. Nocebo Effects, Patient-Clinician Communication, and Therapeutic Outcomes. *JAMA*. 2012;307(6):567-568.
- Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet neurol*. 2004;3(11):679-684.
- Colloca L, Miller FG. How placebo responses are formed: a learning perspective. *Philos T R Soc B*. 2011a;366(1572):1859-1869.
- Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health. *Curr Opin Psychiatry*. 2011b;24(2):149-155.
- Colloca L, Petrovic P, Wager TD, Ingvar M, Benedetti F. How the number of learning trials affects placebo and nocebo responses. *Pain*. 2010;151(2):430-439.
- Colloca L, Sigaucho M, Benedetti F. The role of learning in nocebo and placebo effects. *Pain*. 2008;136(1-2):211-218.

- de Craen, A J, Tijssen JG, Gans J de, Kleijnen J. Placebo effect in the acute treatment of migraine: subcutaneous placebos are better than oral placebos. *J Neurol*. 2000;247(3):183-188..
- de la Fuente-Fernández. The powerful pre-treatment effect: placebo responses in restless legs syndrome trials. *Eur J neurol*. 2012;19(10):1305-1310.
- de la Fuente-Fernandez, R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release: mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science*. 2001;293(5532):1164-1166.
- de la Fuente-Fernandez, R, Stoessl AJ. The placebo effect in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*. 2002;25(6):302-306.
- de la Fuente-Fernandez, Raul, Stoessl AJ. The biochemical bases of the placebo effect. *Sci Eng Ethics*. 2004;10(1):143-150.
- Dedovic K, Wadiwalla M, Engert V, Pruessner JC. The role of sex and gender socialization in stress reactivity. *Dev psychol*. 2009;45(1):45-55.
- Dias M, Vellarde GC, Olej B, Teófilo Salgado, Ana Emília, de Barros Rezende, Ighor. Effects of electroacupuncture on stress-related symptoms in medical students: a randomised placebo-controlled study. *Acupunct med*. 2014;32(1):4-11.
- Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*. 2004;130(3):355-391.
- Dierks et al. *Patientensouveränität: Der autonome Patient im Mittelpunkt*. Stuttgart: Akademie für Technikfolgenabschätzung in Baden-Württemberg; 2001.
- Dimpfel W, Roeska K, Seilheimer B. Effect of Neurexan on the pattern of EEG frequencies in rats. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:126.
- Dobbelsstein T. *Die Verbesserung der Arzt-Patienten-Beziehung Eine empirische, maßnahmenorientierte Analyse zur Steigerung von Vertrauen, Patientenzufriedenheit und Patientenbindung*. Saarbrücken: VDM Verl.; 2009.

- Doering, Rief W. Expectancy Optimized Trials (EXOT) – Offene Verumbedingungen in klinischen Studien Expectancy Optimized Trials (EXOT) – Open Verum Conditions in Clinical Trials. *Z Psychol.* 2012a.
- Doering, Rief W. Utilizing placebo mechanisms for dose reduction in pharmacotherapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2012b;33(3):165-172.
- Dworkin RH, Katz J, Gitlin MJ. Placebo response in clinical trials of depression and its implications for research on chronic neuropathic pain. *Neurology.* 2005;65(12 Suppl 4):S7-19.
- Eid M, Gollwitzer M, Schmitt M. *Statistik und Forschungsmethoden: Lehrbuch.* 2. Aufl. Weinheim: Beltz; 2011.
- Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Büchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science.* 2009;326(5951):404.
- Eisenberger NI, Taylor SE, Gable SL, Hilmert CJ, Lieberman MD. Neural pathways link social support to attenuated neuroendocrine stress responses. *NeuroImage.* 2007;35(4):1601-1612.
- Elsenbruch S, Kotsis V, Benson S, et al. Neural mechanisms mediating the effects of expectation in visceral placebo analgesia: An fMRI study in healthy placebo responders and nonresponders. *Pain.* 2012;153(2):382-390.
- Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat rev Drug discov.* 2013;12(3):191-204.
- Enck P, Klosterhalfen S. Placeboresponse und Placeboeffekt: Mechanismen, Mediatoren, Moderatoren. *Psychother Psych Med.* 2012;62(06):229-241.
- Enck P, Klosterhalfen S. The placebo response in clinical trials-the current state of play. *Complement Ther Med.* 2013;21(2):98-101.
- Enck P, Klosterhalfen S, Zipfel S. Novel study designs to investigate the placebo response. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:90.
- Enck P, Zipfel S, Klosterhalfen S. Der Placeboeffekt in der Medizin. *Bundesgesundheitsbla.* 2009;52(6):635-642.
- Ernst E. Acupuncture--a critical analysis. *J intern med.* 2006;259(2):125-137.

- Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ*. 1995;311(7004):551-553.
- Facco E, Stellini E, Bacci C, et al. Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79(12):1389-1395.
- Facco E, Zanette G, Favero L, et al. Toward the validation of visual analogue scale for anxiety. *Anesth Prog*. 2011;58(1):8-13.
- Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice--a systematic review of empirical studies. *BMC Med*. 2010;8:15.
- Fields A. *Discovering statistic using SPSS (Introducing statistical method)*. [3rd. Edition]: Sage Publications Ltd; 2009.
- Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010;375(9715):686-695.
- Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*. 2003;299(5614):1898-1902.
- Flaten MA. Caffeine-induced arousal modulates somatomotor and autonomic differential classical conditioning in humans. *Psychopharmacology*. 1998;135(1):82-92.
- Flaten MA, Simonsen T, Olsen H. Drug-related information generates placebo and nocebo responses that modify the drug response. *Psychosom Med*. 1999;61(2):250-255.
- Foley P, Kirschbaum C. Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):91-96.
- Fortin J, Haitchi G, Bojic A, et al. Validation and Verification of the Task Force® Monitor. *FDA paper*. 2001;510:1-7.
- Fortin J, Wellisch A, Maier K. CNAP - Evolution of Continuous Non-Invasive Arterial Blood Pressure Monitoring. *Biomed eng*. 2013.
- Frey D, Hoyos C, Stahlberg D. *Angewandte Psychologie: Ein Lehrbuch*.

München: Psychologie Verlags Union; 1988.

- Fricchione G, Stefano GB. Placebo neural systems: nitric oxide, morphine and the dopamine brain reward and motivation circuitries. *Med sci monitor*. 2005;11(5):MS54-65.
- Furmark T, Appel L, Henningsson S, et al. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *J Neurosci*. 2008;28(49):13066-13074.
- Gaab J, Huster D, Peisen R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological, and pharmacological stimulation. *Psychosom Med*. 2002;64(6):951-962.
- Gaab J, Rohleder N, Nater UM, Ehlert U. Psychological determinants of the cortisol stress response: the role of anticipatory cognitive appraisal. *Psychoneuroendocrino*. 2005;30(6):599-610.
- Geers AL, Helfer SG, Kosbab K, Weiland PE, Landry SJ. Reconsidering the role of personality in placebo effects: dispositional optimism, situational expectations, and the placebo response. *J Psychosom Res*. 2005;58(2):121-127.
- Geers AL, Kosbab K, Helfer SG, Weiland PE, Wellman JA. Further evidence for individual differences in placebo responding: an interactionist perspective. *J Psychosom Res*. 2007;62(5):563-570.
- Gerra G, Zaimovic A, Mascetti GG, et al. Neuroendocrine responses to experimentally-induced psychological stress in healthy humans. *Psychoneuroendocrino*. 2001;26(1):91-107.
- Goebel MU, Meykadeh N, Kou W, Schedlowski M, Hengge UR. Behavioral conditioning of antihistamine effects in patients with allergic rhinitis. *Psychother Psychosom*. 2008;77(4):227-234.
- Goebel MU, Trebst AE, Steiner J, et al. Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J*. 2002;16(14):1869-1873.
- Gold SM, Zakowski SG, Valdimarsdottir HB, Bovbjerg DH. Higher Beck depression scores predict delayed epinephrine recovery after acute psychological stress independent of baseline levels of stress and mood. *Biol psychol*. 2004;67(3):261-273.

- Goubert L, Vlaeyen, Johan W S, Crombez G, Craig KD. Learning about pain from others: an observational learning account. *J Pain*. 2011;12(2):167-174.
- Guttman P. Stressmodell von Richard Lazarus.png: Veranschaulichung des Stressmodells von Richard Lazarus.
http://de.wikipedia.org/wiki/Stressmodell_von_Lazarus.
- Hall KT, Kaptchuk TJ. Genetic biomarkers of placebo response: what could it mean for future trial design? *Clin Investig*. 2013;3(4):311-314.
- Heckmann M, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. 31. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verl.; 2011.
- Hegerl U, Mergl R. The clinical significance of antidepressant treatment effects cannot be derived from placebo-verum response differences. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4):445-448.
- Hellhammer J, Schubert M. The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinol*. 2012;37(1):119-124.
- Hellhammer J, Schubert M. Effects of a homeopathic combination remedy on the acute stress response, well-being, and sleep: a double-blind, randomized clinical trial. *J altern complem med*. 2013;19(2):161-169.
- Het S, Rohleder N, Schoofs D, Kirschbaum C, Wolf OT. Neuroendocrine and psychometric evaluation of a placebo version of the 'Trier Social Stress Test'. *Psychoneuroendocrinol*. 2009;34(7):1075-1086.
- Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res*. 1967;11(2):213-218.
- Howard S, Hughes BM. Expectancies, not aroma, explain impact of lavender aromatherapy on psychophysiological indices of relaxation in young healthy women. *Brit j health psych*. 2008;13(Pt 4):603-617.
- Hubner R, van Haselen R, Klein P. Effectiveness of the homeopathic preparation Neurexan compared with that of commonly used valerian-based preparations for the treatment of nervousness/restlessness - an observational study. *ScientificWorldJournal*. 2009;9:733-745.

- Hyland ME. Motivation and placebos: do different mechanisms occur in different contexts? *Philos T Roy Soc B*. 2011;366(1572):1828-1837.
- Hyland ME, Whalley B. Motivational concordance: an important mechanism in self-help therapeutic rituals involving inert (placebo) substances. *J psychosom res*. 2008;65(5):405-413.
- Jezova D, Makatsori A, Duncko R, Moncek F, Jakubek M. High trait anxiety in healthy subjects is associated with low neuroendocrine activity during psychosocial stress. *Prog neuro-psychoph*. 2004;28(8):1331-1336.
- Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat rev. Neurosci*. 2009;10(6):459-466.
- Joyce CR, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975;8(6):415-420.
- Kajantie E, Phillips, David I W. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. *Psychoneuroendocrino*. 2006;31(2):151-178.
- Kalman DS, Feldman S, Feldman R, Schwartz HI, Krieger DR, Garrison R. Effect of a proprietary Magnolia and Phellodendron extract on stress levels in healthy women: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition*. 2008;7:11.
- Kaptchuk TJ. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*. 1998;351(9117):1722-1725.
- Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, et al. Placebos without Deception: A Randomized Controlled Trial in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15591.
- Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2008;336(7651):999-1003.
- Kelley JM, Lembo AJ, Ablon JS, et al. Patient and Practitioner Influences on the Placebo Effect in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom Med*. 2009;71(7):789-797.

- Kelly MM, Tyrka AR, Anderson GM, Price LH, Carpenter LL. Sex differences in emotional and physiological responses to the Trier Social Stress Test. *J Behav Ther Exp Psy*. 2008;39(1):87-98.
- Kerr CE, Milne I, Kaptchuk TJ. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J Roy Soc Med*. 2008;101(2):89-92.
- Kessner S, Wiech K, Forkmann K, Ploner M, Bingel U. The effect of treatment history on therapeutic outcome: an experimental approach. *JAMA*. 2013;173(15):1468-1469.
- Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol*. 1985;40(11): 1189-1202.
- Kirsch I. Specifying nonspecifics: Psychological mechanisms of placebo effects. [Harrington, Anne (Ed), (1997). *The placebo effect: An interdisciplinary exploration*. , (pp. 166-186). Cambridge, MA, US: Harvard University Press, x, 260 pp.]. 1997.
- Kirsch I. Are drug and placebo effects in depression additive? *Biol Psychiatry*. 2000;47(8):733-735.
- Kirsch I. Conditioning, expectancy, and the placebo effect: comment on Stewart-Williams and Podd (2004). *Psychol Bull*. 2004;130(2):341-3; discussion 344-5.
- Kirsch I. The placebo effect revisited: lessons learned to date. *Complement Ther Med*. 2013;21(2):102-104.
- Kirschbaum C, Hellhammer DH. Noise and Stress - Salivary Cortisol as a Non-Invasive Measure of Allostatic Load. *Noise Health*. 1999;1(4):57-66.
- Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*. 1993;28(1-2):76-81.
- Klinger. Die klinische Relevanz des Placeboeffektes in der Schmerztherapie und -forschung. *Verhaltenstherapie*. 2007;28(3):338-356.
- Klinger R, Schwender-Groen L, Flor H. Klinischer Nutzen und praktische Implikationen des analgetischen Placeboeffekts: Clinical and practical implications of placebo analgesia. *Z Med Psychol* 19 (2010),. 2010:137-145.

- Klinke R, Bauer C. *Lehrbuch der Physiologie: 55 Tabellen*. 4. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme; 2003.
- Klinke R, Baumann R. *Physiologie*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
- Kraus SJ. Attitudes and the Prediction of Behavior: A Meta-Analysis of the Empirical Literature. *Pers Soc Psychol Bull*. 1995;21(1):58-75.
- Kudielka, B.M; Buske-Kirschbaum, A.; Hellhammer, D.H; Kirschbaum, C. (2004a): Kudielka B, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer D, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrino*. 2004a;29(1):83-98.
- Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Differential heart rate reactivity and recovery after psychosocial stress (TSST) in healthy children, younger adults, and elderly adults: the impact of age and gender. *Int j behav med*. 2004b;11(2):116-121.
- Kudielka BM, Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Acute HPA axis responses, heart rate, and mood changes to psychosocial stress (TSST) in humans at different times of day. *Psychoneuroendocrino*. 2004c;29(8):983-992.
- Kunz M, Rainville P, Lautenbacher S. Operant conditioning of facial displays of pain. *Psychosom Med*. 2011;73(5):422-431.
- Lang EV, Hatsiopoulou O, Koch T, et al. Can words hurt? Patient-provider interactions during invasive procedures. *Pain*. 2005;114(1-2):303-309.
- Lazarus RS. *Emotion and adaptation*. New York: Oxford University Press; 1991.
- Lazarus RS. *Stress and emotion: A new synthesis*. London: Free Association Books; 1999.
- Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal, and coping*. New York: Springer Pub. Co; 1988.
- Lee, Patrick C L, Jawad, Mutaz S M, Hull JD, West, Will H L, Shaw K, Eccles R. The antitussive effect of placebo treatment on cough associated with acute upper respiratory infection. *Psychosom Med*. 2005;67(2):314-317.

- Lehmann JW. *Die Bedrohung des Selbstwertes als Ursache von Stress: Eine experimentelle Operationalisierung des SOS-Konzeptes*; Bern: Universität Bern; 2012.
- Levi L, Lunde-Jensen P. *Modell zur Berechnung der Kosten von Stressoren: Die volkswirtschaftlichen Kosten von arbeitsbedingtem Stress in zwei Mitgliedstaaten der EU*. Bremerhaven: Wirtschaftsverl. NW, Verl. für Neue Wiss; 1998
- Levine JD, Gordon NC, Fields HL. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2(8091):654-657.
- Levine JD, Gordon NC. Influence of the method of drug administration on analgesic response. *Nature*. 1984;312(5996):755-756.
- Lewith GT, Hyland ME, Shaw S. Do attitudes toward and beliefs about complementary medicine affect treatment outcomes? *Am J Public Health*. 2002;92(10):1604-1606.
- Lienert GA, Raatz U. *Testaufbau und Testanalyse*. 6. Aufl., Studienausg. Weinheim: Beltz, Psychologie Verl.-Union; 1998.
- Linde K, Streng A, Jürgens S, et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(17):2118-2125.
- Linde K, Witt CM, Streng A, et al. The impact of patient expectations on outcomes in four randomized controlled trials of acupuncture in patients with chronic pain. *Pain*. 2007;128(3):264-271.
- Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid: reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology*. 1990;102(1):112-116.
- Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*. 2007;65(3):209-237.
- Luria RE. The validity and reliability of the visual analogue mood scale. *J Psychiat Res*. 1975;12(1):51-57.

- Macedo A, Farre M, Banos J. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):337-342.
- Magee H, Davis L, Coulter A. Public views on healthcare performance indicators and patient choice. *J R Soc Med*. 2003;96(7):338-342.
- Manchikanti L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. *Pain Physician*. 2008;11(2):161-186.
- Manchikanti L, Giordano J, Fellows B, Hirsch JA. Placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe--or simply foes? *Pain Physician*. 2011;14(2):E157-75.
- McQuay HJ. Placebo. *Postgrad Med J*. 2005;81(953):155-160.
- Meissner K. Effects of placebo interventions on gastric motility and general autonomic activity. *J Psychosom Res*. 2009;66(5):391-398.
- Miller FG, Colloca L, Kaptchuk TJ. The placebo effect: illness and interpersonal healing. *Perspect biol med*. 2009;52(4):518-539.
- Mischler K, Fischer JE, Zraggen L, Kudielka BM, Preckel D, Känel R von. The effect of repeated acute mental stress on habituation and recovery responses in hemoconcentration and blood cells in healthy men. *Life sci*. 2005;77(10):1166-1179.
- Miller FG, Kaptchuk TJ. The power of context: reconceptualizing the placebo effect. *J R Soc Med*. 2008;101(5):222-225.
- Moerman DE. *Meaning, medicine, and the "placebo effect"*. Cambridge, New York: Cambridge University Press; 2002
- Moerman D E, Jonas W B. Deconstructing the placebo effect and finding the meaning response. *Ann intern Med*. 2002;136(6):471-476
- Mondloch MV, Cole DC, Frank JW. Does how you do depend on how you think you'll do? A systematic review of the evidence for a relation between patients' recovery expectations and health outcomes. *CMAJ*. 2001;165(2):174-179.

- Munro CA, Oswald LM, Weerts EM, McCaul ME, Wand GS. Hormone responses to social stress in abstinent alcohol-dependent subjects and social drinkers with no history of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(7):1133-1138.
- Neff MJ. Informed consent: what is it? Who can give it? How do we improve it? *Respir Care*. 2008;53(10):1337-1341.
- Nestoriuc Y, Orav EJ, Liang MH, Horne R, Barsky AJ. Prediction of nonspecific side effects in rheumatoid arthritis patients by beliefs about medicines. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):791-799,
- Neumann M, Wirtz M, Bollschweiler E, et al. Determinants and patient-reported long-term outcomes of physician empathy in oncology: a structural equation modelling approach. *Patient Educ Couns*. 2007;69(1-3):63-75.
- Oeltjenbruns J, Schäfer M. Klinische Bedeutung des Placeboeffektes. *Anaesthesist*. 2008;57(5):447-463.
- Pacak K. Stressor-specific activation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Physiol Res*. 2000;49 Suppl 1:S11-7.
- Pacheco-López G, Engler H, Niemi M, Schedlowski M. Expectations and associations that heal: Immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. *Brain Behav. Immun*. 2006;20(5):430-446.
- Pacheco-López G, Niemi M, Kou W, Härting M, Fandrey J, Schedlowski M. Neural substrates for behaviorally conditioned immunosuppression in the rat. *J. Neurosci*. 2005;25(9):2330-2337.
- Perleth M, Jakubowski E, Busse R. "Best practice" in health care--or why we need evidence-based medicine, guidelines and health technology assessment. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2000;94(9):741-744.
- Peters D. *Understanding the placebo effect in complementary medicine: Theory, practice, and research*. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; 2001.
- Petrovic P, Dietrich T, Fransson P, Andersson J, Carlsson K, Ingvar M. Placebo in emotional processing--induced expectations of anxiety relief activate a generalized modulatory network. *Neuron*. 2005;46(6):957-969.

- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-1740.
- Pinel, John P. J, Pauli P. *Biopsychologie*. 8. Aufl. München: Pearson Studium; 2012.
- Pollo A, Torre E, Lopiano L, et al. Expectation modulates the response to subthalamic nucleus stimulation in Parkinsonian patients. *Neuroreport*. 2002;13(11):1383-1386.
- Preston RA, Materson BJ, Reda DJ, Williams DW. Placebo-associated blood pressure response and adverse effects in the treatment of hypertension: observations from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arch Intern Med*. 2000;160(10):1449-1454.
- Price DD, Craggs J, Verne GN, Perlstein WM, Robinson ME. Placebo analgesia is accompanied by large reductions in pain-related brain activity in irritable bowel syndrome patients. *Pain*. 2007;127(1-2):63-72.
- Price DD, Finniss DG, Benedetti F. A Comprehensive Review of the Placebo Effect: Recent Advances and Current Thought. *Annu Rev Psychol*. 2008;59(1):565-590.
- Quessy SN, Rowbotham MC. Placebo response in neuropathic pain trials. *Pain*. 2008;138(3):479-483.
- Reiche D. *Roche-Lexikon Medizin*: 5. Aufl. München: Urban & Fischer; 2003.
- Rief W. Lessons to be learned from placebo groups in clinical trials. *Pain*. 2011;152(8):1693-1694.
- Rief W, Bingel U, Schedlowski M, Enck P. Mechanisms Involved in Placebo and Nocebo Responses and Implications for Drug Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(5):722-726.
- Rief W, Hofmann SG, Nestoriuc Y. The Power of Expectation – Understanding the Placebo and Nocebo Phenomenon. *Soc Pers Psycho Comp*. 2008;2(4):1624-1637.
- Rimmel U, Seiler R, Marti B, Wirtz PH, Ehlert U, Heinrichs M. The level of physical activity affects adrenal and cardiovascular reactivity to psychosocial

- stress. *Psychoneuroendocrino*. 2009;34(2):190-198.
- Rimmele U, Zellweger BC, Marti B, et al. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men. *Psychoneuroendocrino*. 2007;32(6):627-635.
 - Rohleder N, Kudielka BM, Hellhammer DH, Wolf JM, Kirschbaum C. Age and sex steroid-related changes in glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production after psychosocial stress. *J Neuroimmunol*. 2002;126(1-2):69-77.
 - Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C. Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. *Psychosom Med*. 2001;63(6):966-972.
 - Rohrmann S, Hennig J, Netter P. Changing psychobiological stress reactions by manipulating cognitive processes. *Int J Psychophysiol*. 1999;33(2):149-161.
 - Rossi V, Pourtois G. Transient state-dependent fluctuations in anxiety measured using STAI, POMS, PANAS or VAS: a comparative review. *Anxiety Stress Copin*. 2012;25(6):603-645.
 - Rule WR, Traver MD. Test-retest reliabilities of State-Trait Anxiety Inventory in a stressful social analogue situation. *J Pers Assess*. 1983;47(3):276-277.
 - Sackett DL, Rosenberg, William M C, Gray, J A Muir, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;455:3-5.
 - Sandler AD, Glesne CE, Bodfish JW. Conditioned placebo dose reduction: a new treatment in attention-deficit hyperactivity disorder? *J Dev Behav Pediatr*. 2010;31(5):369-375.
 - Schandry R. *Biologische Psychologie: Ein Lehrbuch*. 2. Aufl. Weinheim: BeltzPVU; 2006.
 - Schneider R. Placeboeffekt und Bedeutung. *Psychol Rundsch*. 2005;56(3):201-209.
 - Schommer NC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress. *Psychosom Med*.

2003;65(3):450-460.

- Schwarz N. *Retrospective and Concurrent Self-Reports: The Rationale for Real-Time Data Capture.*: In A. A. Stone, S. Shiffman & A. A. Atienza (Hrsg.), *The Literatur 113 science of real-time data capture. Self-reports in health research* (S. 11–26). Oxford, New York: Oxford University Press. 2007;2007:11-26.
- Scriba PC. Placeboaspekte der Arzt-Patienten-Beziehung. *Bundesgesundheitsbla.* 2012;55(9):1113-1117.
- Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J.* 1976;115(1):53-56.
- Shanks DR. Learning: from association to cognition. *Annu Rev Psychol.* 2010;61:273-301.
- Siegelová J, Fiser B. Přístroj Task Force Monitor v diagnostice synkopy pomocí testu na naklonené rovine. *Vnitřní lékařství.* 2006;52(2):160-166.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* 1983.
- Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ.* 1995;152(9):1423-1433.
- Stewart-Williams S, Podd J. The placebo effect: dissolving the expectancy versus conditioning debate. *Psychol Bull.* 2004;130(2):324-340.
- Sugaya N, Izawa S, Kimura K, et al. Adrenal hormone response and psychophysiological correlates under psychosocial stress in individuals with irritable bowel syndrome. *Int J Psychophysiol.* 2012;84(1):39-44.
- Tamashiro, Kellie L K, Nguyen, Mary M N, Sakai RR. Social stress: from rodents to primates. *Front Neuroendocrinol.* 2005;26(1):27-40.
- Triandis HC. *Einstellungen und Einstellungsänderungen.* Weinheim, Basel: Beltz; 1975.
- Unternaehrer E, Luers P, Mill J, et al. Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Transl psychiatry.* 2012;2:e150.
- Vase L, Petersen GL, Riley JL, Price DD. Factors contributing to large analgesic

- effects in placebo mechanism studies conducted between 2002 and 2007. *Pain*. 2009;145(1-2):36-44.
- Vase L, Riley, Joseph L 3rd, Price DD. A comparison of placebo effects in clinical analgesic trials versus studies of placebo analgesia. *Pain*. 2002;99(3):443-452.
 - Voudouris NJ, Peck CL, Coleman G. Conditioned placebo responses. *J Pers Soc Psychol*. 1985;48(1):47-53.
 - Wagner JY, Prantner JS, Meidert AS, Hapfelmeier A, Schmid RM, Saugel B. Noninvasive continuous versus intermittent arterial pressure monitoring: evaluation of the vascular unloading technique (CNAP device) in the emergency department. *Scand j traum, resusc emerg med*. 2014;22:8.
 - Waldschütz R, Klein P. The homeopathic preparation Neurexan vs. valerian for the treatment of insomnia: an observational study. *ScientificWorldJournal*. 2008;8:411-420.
 - Wechsler ME, Kelley JM, Boyd, Ingrid O E, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(2):119-126.
 - White PJ. Attitude and outcome: is there a link in complementary medicine? *Am J Public Health*. 2003;93(7):1038.
 - White P, Lewith G, Prescott P, Conway P. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain. A randomized, controlled trial. *Ann intern med*. 2005;141(12):911-919.
 - Wirtz PH, Bärtschi C, Spillmann M, Ehlert U, Känel R von. Effect of oral melatonin on the procoagulant response to acute psychosocial stress in healthy men: a randomized placebo-controlled study. *J pineal res*. 2008;44(4):358-365.
 - World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. [Verfügbar unter <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>]. 2007.
 - CNSystems: Task Force® Monitor Handbuch V2.1. Graz; 2005.
 - Duden - Die deutsche Rechtschreibung: Das umfassende Standardwerk auf der

Grundlage der aktuellen amtlichen Regeln. 26 Aufl.: Bibliographisches Institut; 2013.

- (DIVS), D. I. V. f. S. S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. [(Bd. AWMF-Reg.-Nr. 041/001). Köln: Deutscher Ärzte-Verl.; 2008.
- *Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten.* Bonn: Bundesgesetzblatt Teil 1; Nr. 9. 2013.
- Stress ist in unserer Arbeitswelt ein Volksleiden. *Ärzte-Zeitung.* 2010;18. Januar:S. 6.

6 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Definition
α -MSH	Melanozytenstimulierendes Hormon
β	Standardisierter Regressionskoeffizient
ACC	Gyrus cinguli
ACTH	adrenocortiotropes Hormon
ADH	Adiuretin
ADHS	Aufmerksamkeits Defizit Hyperaktivitäts Syndrom
Am	Corpora amygdaloidea
An	Anspannung
AV	Abhängige Variable
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
B	nicht standardisierter Regressionskoeffizient
BMI	Bodymaßindex
bpm	Schläge pro Minute / beat per minute
CCK	Cholezystokinin
cm	Zentimeter
CNAP	nichtinvasiv-kontinuierlich Messung des arteriellen Drucks/ continuous noninvasive arterial pressure measurement
CR	Konditionierte Reaktion
CRH	Corticotropen-Releasing-Hormons
CRO	Contract Research Organization
CS	Konditionierter Stimulus
DB	Doppelblind
dBp	diastolischer Blutdruck / diastolic blood pressure
df	Freiheitsgrade (engl. Degrees of Freedom)
DLPFC	dorsolateralen prefrontalen Kortex
DWK	Durbin-Watson-Koeffizient
E	Einstellung
EbM	Evidence based Medicine
EDA	Elektrodermale Aktivität
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektro-Kardio-Gramm
EXOT	Expectancy Optimized Trial
f	Effektstärke
f ²	Effektstärke
F	F-Wert (Prüfgröße)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
G.	Ganglion
Gg.	Ganglien
GH	Somatotropin / growth hormone
H	Hypothese
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse / hypothalamus-pituitary-adrenal axis
HR	Herzfrequenz/ heart rate
HVL	Hypophysenvorderlappen

IBM	International Business Machines Corporation; Softwarehersteller
IFN- γ	Interferon- γ
IKG	Impedanz-Kardio-Graphie
IL-2	Interleukin-2
IWRS	Interactive Web Response System
K	Kontrollvariable
KHK	Koronare Herzkrankheit
M	Mittelwert
MANOVA	multiple Varianzanalyse
Med	Medikation
mg	Milligramm
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule – Maßeinheit für die oszillometrische Blutdruckmessung
MO	Medulla Oblongata
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
N	Größe der Gesamtstichprobe
n	Größe der Teilstichprobe
Ner	Nervosität
NaCl	Natriumchlorid
NC	Natürlicher Verlauf (Natural Course)
Ncl.	Nucleus
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
NS	Neutraler Reiz
NSAID	Nichtsteroidales Antirheumatikum / Non-steroidal anti-inflammatory drug
OL	Open-Label
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit
PAG	periaqueductales Grau
PET-Scan	Positronen-Emissions-Tomographie
P-P-Plot	Probability-Probability-Plot
PTSD	Post-Traumatische-Belastungs-Störung / post-traumatic stress disorder
PV	Prädiktorvariable
PVK	Peripher-Venöser-Katheter
r	Korrelationskoeffizient
R ²	Gütemaß der linearen Regression/ quadrierter, multipler Korrelationskoeffizient
rACC	Rostraler anteriorer cingulärer Kortex
RCT	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (randomized, controlled trial)
RM	Rückenmark
SAS	Statistical Analysis System
sBP	Systolischer Blutdruck /systolic blood pressure
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
Sig.	Signifikanz
SN	Seriennummer
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAI	State-Trait-Angstinventar

T	Messintervall
TICS	Trierer Inventar zum chronischen Stress
TFM	Task-Force-Manager®(
TSST	Trier-Sozial-Stress-Test
UCR	Unkonditionierte Reaktion
UCS	Unkonditionierter Stimulus
UV	Unabhängige Variable
V	Studienvisite
VAS	Visuelle Analog Skala
VE	Vorerfahrung
VIF	Variance Inflation Factor
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
VLM	ventrolateralen Medulla Oblongata
W	Wissen
ZNS	Zentral-Nerven-System

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1 Mechanismen der Placebo-Reaktion.....	19
Abbildung 1.2 Konditionierung einer Placebo-Reaktion.....	20
Abbildung 1.3 Immunmodulation mittels konditionierter Placebo-Reaktion.....	30
Abbildung 1.4 Übersicht der neurobiologischen Mechanismen und zugehöriger Organsysteme.....	30
Abbildung 1.5 Schema des additiven Modells.....	38
Abbildung 1.6 Definition Validität.....	39
Abbildung 1.7 Vergleich der Open- vs. Hidden -Analgesie.....	41
Abbildung 1.8 Therapieschema zur Dosisreduktion mittels konditionierter Placebo- Reaktion.....	42
Abbildung 1.9 Stressmodell nach Lazarus.....	45
Abbildung 1.10 Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse (HPA-Achse)	49
Abbildung 3.11 Grafische Darstellung der Stichprobenerhebung und Randomisierung	70
Abbildung 3.12 Ablaufplan der Studienvsiste V3.....	76
Abbildung 3.13 TSST-Situation.....	77
Abbildung 4.14Grafische Darstellung der gemessenen Stressreaktion.....	90
Abbildung 4.15 Stressreaktions-Variablen prä und post TSST.....	91
Abbildung 4.16 Veränderung der Stressreaktions-Variablen aufgeteilt nach Geschlecht	92
Abbildung 4.17 Veränderung der Stressreaktions-Variablen aufgeteilt nach Behandlungsbedinung.....	92
Abbildung 4.18 Gemittelte Veränderung der Stressreaktions-Variablen prä-post TSST.	93
Abbildung 4.19 Gemittelte Veränderung der Stressreaktions-Variablen prä-post TSST.	93
Abbildung 4.20Gemittelte Veränderung der Stressreaktions-Variablen prä-post TSST..	94
Abbildung 4.21 Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln.....	96
Abbildung 4.22 Einstellungen zu Naturheilmitteln.....	97
Abbildung 4.23 Einstellungen zu Neurexan®.....	97
Abbildung 4.24Vorerfahrungen zu Neurexan®.....	97
Abbildung 4.25 Vorerfahrungen zu Naturheilmitteln.....	104
Abbildung 4.26 Einstellungen zu Naturheilmitteln.....	105
Abbildung 4.27 Einstellungen zu Neurexan®.....	105
Abbildung 4.28Vorerfahrungen zu Neurexan®.....	105
Abbildung 8.29 Geschlechterverteilung in den Behandlungsbedingungen.....	159
Abbildung 8.30 Geschlechterverteilung.....	159
Abbildung 8.31 Geschlechterverteilung.....	160
Abbildung 8.32 Geschlechterverteilung.....	160
Abbildung 8.33Anspannung.....	161
Abbildung 8.34 Nervosität.....	161
Abbildung 8.35Ängstlichkeit.....	161
Abbildung 8.36 Herzfrequenz.....	161
Abbildung 8.37 systolischer Blutdruck.....	161
Abbildung 8.38 diastolischer Blutdruck.....	161

8 Anhangsverzeichnis

• Anhang 1 - Leitfaden Medical Assesment	153
• Anhang 2 - Ein-und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme	155
• Anhang 3 - Beipackzettel Neurexan®	157
• Anhang 4 - Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe und der Teilstichproben	164
• Anhang 5 - Tabellarische und grafische Ansicht der Differenzvariablen	166
• Anhang 6 - Verteilung der UVs und RVs – Chi-Quadrat-Tests	167
• Anhang 7 - Zusammenfassung der statistischen Ausreißer	169
• Anhang 8 – Deskriptive Statistik der Hypothese 1 A-C (Manova)	170
• Anhang 9 - Korrelationen zwischen den Prädiktorvariablen	177

8.1 Leitfaden Medical Assessment - Anhang 1

Ausformulierung der medizinischen Vorgeschichte

Hatten Sie in den letzten 4 Wochen besondere körperliche Beschwerden?

☐ NEIN

☐ JA:

WENN JA; WELCHE BESCHWERDEN?

Fühlen Sie sich gesund?

☐ NEIN:

☐ JA

WENN NEIN; WARUM ?

Waren Sie schon einmal ernsthaft krank?

☐ NEIN

☐ JA:

WENN JA; WELCHE ERKRANKUNG

Mussten Sie schon einmal operiert werden?

☐ NEIN

☐ JA:

WENN JA, WELCHE OP?

Gibt es familiäre/genetische Belastungen durch Erkrankungen?

☐ NEIN

☐ JA

WENN JA, WELCHE?

Vitalparameter-Untersuchung: *RR:* *HF:* *Temp.:*

Körperliche Untersuchung:

Schwangerschaftstest

☐ NEGATIV

☐ POSITIV

Bei Frauen: Menopausenstatus?

Letzte Regel?

Kontrazeptiva

Nehmen Sie aktuell Medikamente (außer der Pille) ein?

☐ NEIN

☐ JA

Haben Sie in den letzten 4 Wochen Medikamente (außer der Pille) eingenommen?

☐ NEIN

☐ JA:

WENN JA, WELCHE?

Haben Sie im letzten Jahr Medikamente (außer der Pille) eingenommen?

☐ NEIN

☐ JA:

WENN JA, WELCHE?

Medikamentenkonsum	nie	selten	manchmal	häufig	täglich
Wie häufig haben Sie Medikamente im letzten Jahr eingenommen? <small>ACHTUNG: BEZIEHT SICH NICHT AUF PILLE!!!</small>	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Wie häufig haben Sie Naturheilmittel im letzten Jahr eingenommen?	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Wie häufig haben Sie Neurexan im letzten Jahr eingenommen?	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O

Einstellung/ Erwartungen	stimmt nicht	stimmt eher nicht	stimmt ein wenig	stimmt größtenteils	stimmt voll und ganz
Wenn es mir nicht gut geht, helfen mir Medikamente	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Wenn es mir nicht gut geht, helfen mir Naturheilmittel.	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Wenn es mir nicht gut geht, wird mir Neurexan helfen.	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Durch Medikamente erlebe ich Nebenwirkungen	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Durch Naturheilmittel erlebe ich Nebenwirkungen.	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Durch Neurexan werde ich Nebenwirkungen erleben	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Ich bin anfälliger für körperliche Beschwerden als andere.	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O
Ich mache mir oft Sorgen um meine Gesundheit	1 O	2 O	3 O	4 O	5 O

8.2 Ein-und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme - Anhang 2

Einschlusskriterien für die Studienteilnahme:

1. vorhandene schriftliche Einwilligungserklärung
2. gesunder männlicher oder weibliche Person
3. Alter zwischen 31 und 59 Jahren
4. fließende Deutschkenntnisse
5. fähig die Erklärungen und Instruktionen des Studienarztes zu verstehen

Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme:

1. Allergien gegen die Inhaltsstoffe von Neurexan® (*Passiflora incarnata*, *Avena sativa*, *Coffea arabica*, *Zincum isovalerianicum*, Laktose Monohydrat, Magnesiumstearat)
2. Laktoseintoleranz
3. Anwendung jeglicher Intervention zum psychologischen Stress-Management in den vergangenen 4 Wochen
4. Krankschreibung aus irgendeinem Grund
5. Teilnahme an irgendeiner anderen klinischen Studie 3 Monate vor dem Screening Gespräch (V2)
6. aktueller oder kürzlich zurückliegender (3 Monate vor Screening Gespräch V2) Substanzmissbrauch bzw. Drogenabhängigkeit, einschließlich Nikotin und Alkohol (erfasst über die entsprechende IDCL Liste)
7. Raucher
8. Alkoholkonsum innerhalb der letzten 24 Stunden (vor der Baseline Untersuchung V3)
9. Schichtarbeit oder regelmäßige Arbeit während der Nacht
10. Gebrauch jeglicher psychotroper Medikation oder Leiden unter einer schweren psychiatrischen Störung, die eine akute Behandlung erfordert
11. BMI > 30 kg/m²
12. gegenwärtig schwanger (verifiziert über Schwangerschaftsurintest) oder stillend
13. Teilnahme an einer früheren TSST Studie
14. hoher chronischer Stress, der mit der TICS-SSCS erfasst wird (ein Wert über ≥ 23 auf der Screening Skala für chronischen Stress erfüllt das Kriterium des chronischen Stresserlebens)
15. bedeutende psychische Erkrankung, die anhand der IDCL ermittelt wird (Depressive Episode, Panikstörung, Soziale Phobie, Zwangsstörung, Alkoholabhängigkeit, Schizophrenie und Manie)

16. Angestellter des Sponsors, des CRO oder von einem der Hauptprüfer
17. Einnahme irgendeiner Begleitmedikation außer Kontrazeptiva
18. irgendeine somatische Erkrankung oder ein anderer Zustand, der nach Meinung der Prüfer oder einem seiner Vertreter die Fähigkeit der Person zum Abschließen der Studie oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinflussen könnte
19. Personen, deren Fähigkeit für sich selbst zu sprechen, fehlt oder angezweifelt werden kann

8.3 Beipackzettel Neurexan® - Anhang 3

Gebrauchsinformation



072814/5001 GP DE



Tabletten

Indikationsgruppe:

Homöopathisches Arzneimittel bei nervösen Beschwerden.

Anwendungsgebiete:

Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehören: Schlafstörungen und nervöse Unruhezustände. Hinweis: Bei anhaltenden, unklaren oder neu auftretenden Beschwerden sollte ein Arzt aufgesucht werden, da es sich um Erkrankungen handeln kann, die einer ärztlichen Abklärung bedürfen.

Gegenanzeigen:

Keine bekannt. Siehe auch unter „Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit: Wie alle Arzneimittel sollten auch homöopathische Arzneimittel während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach Rücksprache mit dem Arzt angewendet werden.

Anwendung bei Kindern: Zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern liegen keine ausreichend dokumentierten Erfahrungen vor. Es soll deshalb bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Wechselwirkungen:

Keine bekannt. Allgemeiner Hinweis: Die Wirkung eines homöopathischen Arzneimittels kann durch allgemein schädigende Faktoren in der Lebensweise und durch Reiz- und Genussmittel ungünstig beeinflusst werden. Falls Sie sonstige Arzneimittel einnehmen, fragen Sie Ihren Arzt.

Warnhinweise:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Bitte nehmen Sie Neurexan daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden. 1 Tablette = 0,025 BE.

Dosierung und Art der Anwendung:

1- bis 3-mal täglich 1 Tablette unter der Zunge zergehen lassen; bei akuten Zuständen alle halbe bis ganze Stunde bis zu 12-mal täglich 1 Tablette im Mund zergehen lassen.

Dauer der Behandlung:

Auch homöopathische Arzneimittel sollten ohne ärztlichen Rat nicht über längere Zeit angewendet werden.

Hinweise für die Anwendung:

Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Nebenwirkungen:

Keine bekannt. Hinweis: Bei der Anwendung eines homöopathischen Arzneimittels können sich die vorhandenen Beschwerden vorübergehend verschlimmern (Erstverschlimmerung). In diesem Fall sollten Sie das Arzneimittel absetzen und Ihren Arzt befragen. Wenn Sie Nebenwirkungen beobachten, teilen Sie diese bitte Ihrem Arzt oder Apotheker mit.

Hinweise zu Verfallsdatum und Aufbewahrung:

Das Verfallsdatum dieser Packung ist auf Behältnis und äußerer Umhüllung aufgedruckt. Verwenden Sie diese Packung nicht mehr nach diesem Datum. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

Zusammensetzung:

In 1 Tablette sind verarbeitet:

Wirkstoffe:

Passiflora incarnata Dil.	D2	0,6 mg
Avena sativa Dil.	D2	0,6 mg
Coffea arabica Dil.	D12	0,6 mg
Zincum isovalerianicum Dil.	D4	0,6 mg
Sonstige Bestandteile: Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat.		

Packungsgrößen:

50, 100 und 250 Tabletten

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Biologische Heilmittel Heel GmbH
Dr.-Reckeweg-Str. 2-4, 76532 Baden-Baden
Telefon: 07221 501-00, Telefax: 07221 501-690
E-Mail: info@heel.de

Stand der Information: Mai 2010



-Heel



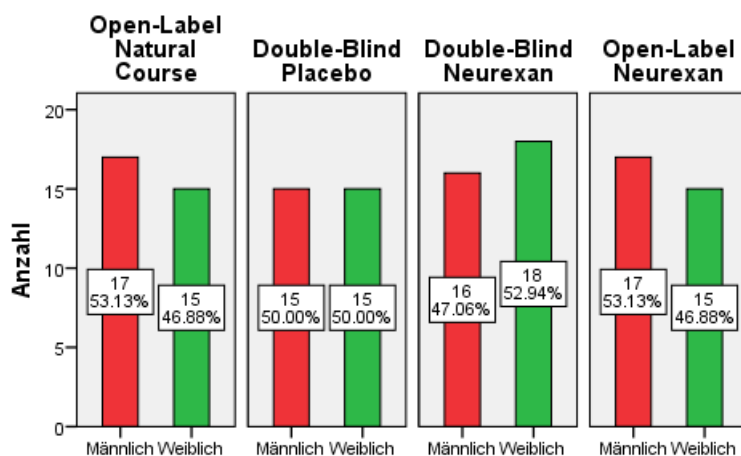
8.4 Tabellen und Diagramme der statistischen Auswertung

8.4.1 Deskriptive Statistik der Gesamtstichprobe und der Teilstichproben – Anhang 4

- *Gesamtstichprobe*

Tabelle 8.1 Gesamtstichprobe					
	Variable	Geschlecht	Alter	Gruppenzugehörigkeit	Studienzentrum
N	Gültig	128	128	128	128
	Fehlend	1	1	1	1
	Mittelwert	0.49	41.38	1.52	0.48
	Standardabweichung	0.502	7.856	1.122	0.502

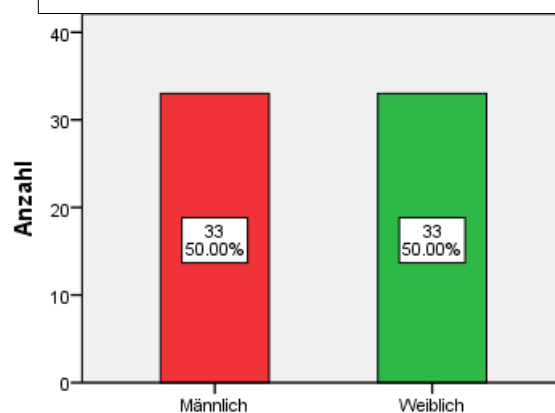
Abbildung 8.29 Geschlechterverteilung in den Behandlungsbedingungen



- *Teilstichprobe der Hypothese 1*

Tabelle 8.2 Teilstichprobe der Hypothese 1			
	Variable	Geschlecht	Alter
N	Gültig	66	66
	Fehlend	0	0
	Mittelwert	0.50	41.79
	Standardabweichung	0.504	7.731

Abbildung 8.30 Geschlechterverteilung

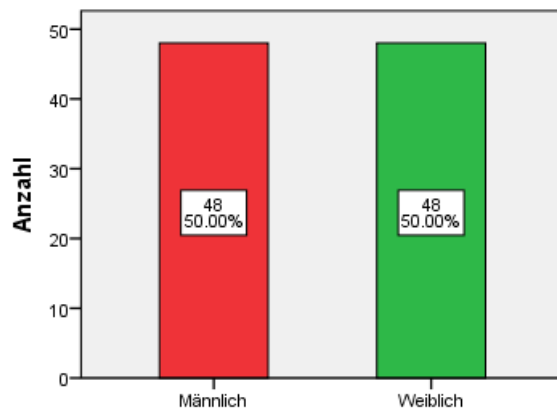


- *Teilstichprobe der Hypothese 2.A*

Tabelle 8.3 Teilstichprobe der Hypothese 2.A

		Geschlecht	Alter	Vorerfahrung Naturheilmittel	Vorerfahrung Neurexan®	Einstellung Na- turheilmittel	Einstellung Neurexan®
N	Gültig	96	96	95	95	95	94
	Fehlend	0	0	1	1	1	2
Mittelwert		0.50	41.42	1.71	1.04	3.14	2.90
Standardabweichung		0.503	7.760	0.861	0.249	1.068	1.017

Abbildung 8.31 Geschlechterverteilung

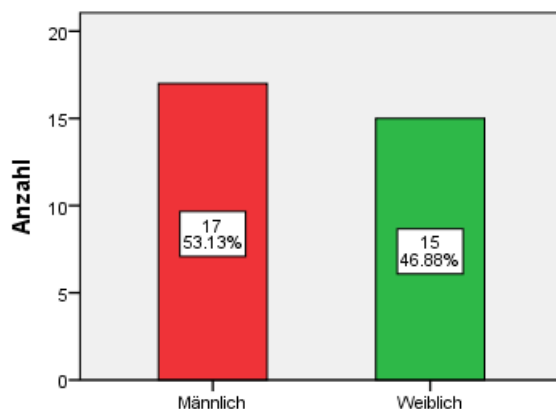


- *Teilstichprobe der Hypothese 2.B*

Tabelle 8.4 Teilstichprobe der Hypothese 2.B

		Geschlecht	Alter	Vorerfahrung Naturheilmittel	Vorerfahrung Neurexan®	Einstellung Naturheilmittel	Einstellung Neurexan®
N	Gültig	32	32	32	32	32	32
	Fehlend	0	0	0	0	0	0
Mittelwert		0.47	42.50	1.84	1.06	3.34	2.91
Standardabweichung		0.507	8.474	0.847	0.246	1.153	0.995

Abbildung 8.32 Geschlechterverteilung



8.4.2 Tabellarische und grafische Ansicht der Differenzvariablen - Anhang 5

Tabelle 8.5 Deskriptive Statistik der AV-Mittelwert-Differenzvariablen

Gruppenzugehörigkeit			VAS_An_T10- MinusT6	VAS_Ner_T10- MinusT6	STAI_X1_T10- MinusT5	HR_T10- MinusT7	sBP_T10- MinusT7	dBP_T10- MinusT7
DB Neurexan	N	Gültig	33	33	33	33	33	33
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	M		28.94	30.78	20.24	0.55	9.00	6.93
	SE		4.03	4.90	2.07	1.43	1.61	1.08
	SD		23.16	28.17	11.87	8.27	9.22	6.21
OL Neurexan	N	Gültig	30	30	30	30	30	30
		Fehlend	0	0	0	0	0	0
	M		29.87	28.73	19.83	0.00	9.20	6.73
	SE		5.55	5.53	1.98	0.65	1.53	1.34
	SD		30.40	30.30	10.84	3.57	8.39	7.33

Anmerkung 1: N=Anzahl; M=Mittelwert; SD=Standardabweichung; SE=Standardfehler

Abbildung 8.33 Anspannung

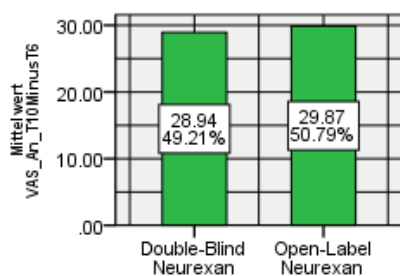


Abbildung 8.36 Herzfrequenz

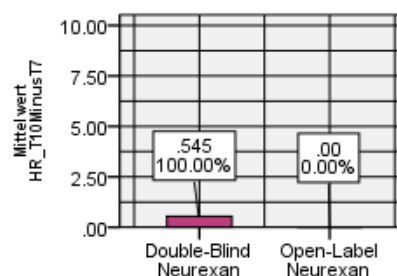


Abbildung 8.34 Nervosität

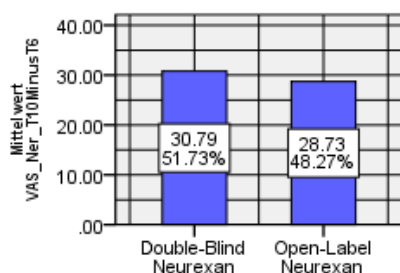


Abbildung 8.37 systolischer Blutdruck

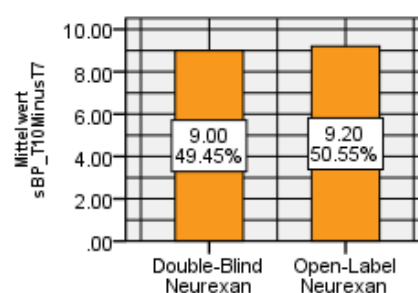


Abbildung 8.35 Ängstlichkeit

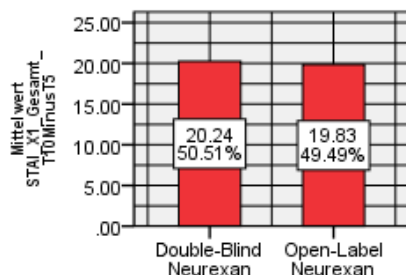
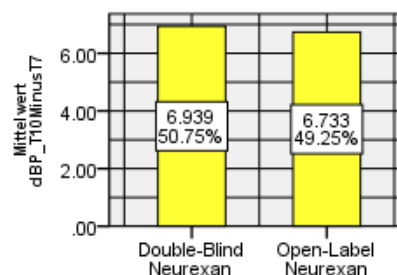


Abbildung 8.38 diastolischer Blutdruck



8.4.3 Verteilung der UVs und RVs – Chi-Quadrat-Tests – Anhang 6

<i>Tabelle 8.6 Eingeschlossene Fälle</i>						
	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Alter *						
Behandlungsbedingung	128	99.2%	1	0.8%	129	100.0%
Geschlecht *						
Behandlungsbedingung	128	99.2%	1	0.8%	129	100.0%
Vorerfahrung Naturheilmittel *						
Behandlungsbedingung	126	97.7%	3	2.3%	129	100.0%
Vorerfahrung Neurexan® *						
Behandlungsbedingung	126	97.7%	3	2.3%	129	100.0%
Einstellung Naturheilmittel *						
Behandlungsbedingung	126	97.7%	3	2.3%	129	100.0%
Einstellung Neurexan® *						
Behandlungsbedingung	124	96.1%	5	3.9%	129	100.0%

<i>Tabelle 8.7 Chi-Quadrat-Tests - Alter * Behandlungsbedingung</i>			
Tests	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	71.236	78	0.693
Likelihood-Quotient	79.850	78	0.421
Zusammenhang linear-mit-linear	0.438	1	0.508
Anzahl der gültigen Fälle	128		

<i>Tabelle 8.8 Chi-Quadrat-Tests - Geschlecht * Behandlungsbedingung</i>			
Tests	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0.336 ^a	3	0.953
Likelihood-Quotient	0.337	3	0.953
Zusammenhang linear-mit-linear	0.007	1	0.935
Anzahl der gültigen Fälle	128		

*Tabelle 8.9 Chi-Quadrat-Tests – Vorerfahrung Naturheilmittel *
Behandlungsbedingung*

Tests	Wert	df	Asymptotische Signi- fikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4.549 ^a	9	0.872
Likelihood-Quotient	4.608	9	0.867
Zusammenhang linear-mit-linear	0.619	1	0.432
Anzahl der gültigen Fälle	126		

*Tabelle 8.10 Chi-Quadrat-Tests – Vorerfahrung Neurexan® *
Behandlungsbedingung*

Tests	Wert	df	Asymptotische Signi- fikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8.779 ^a	6	0.186
Likelihood-Quotient	8.248	6	0.220
Zusammenhang linear-mit-linear	2.061	1	0.151
Anzahl der gültigen Fälle	126		

*Tabelle 8.11 Chi-Quadrat-Tests – Einstellung Naturheilmittel *
Behandlungsbedingung*

Tests	Wert	df	Asymptotische Signi- fikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	12.637 ^a	12	0.396
Likelihood-Quotient	13.794	12	0.314
Zusammenhang linear-mit-linear	1.970	1	0.160
Anzahl der gültigen Fälle	126		

*Tabelle 8.12 Chi-Quadrat-Tests – Einstellung Neurexan® *
Behandlungsbedingung*

Tests	Wert	df	Asymptotische Signi- fikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1.434 ^a	12	1.000
Likelihood-Quotient	1.453	12	1.000
Zusammenhang linear-mit-linear	0.041	1	0.839
Anzahl der gültigen Fälle	124		

8.4.4 Zusammenfassung der statistischen Ausreißer – Anhang 7

<i>Tabelle 8.13 Zusammenfassung der statistischen Ausreißer</i>		
Hypothese/Methode	Seriennummer	Begründung
H1 - Manova	1124	ZsBP_T7 & ZdBP_T7 > 3
	1146	ZVAS_An_T6 > 3
	2158	ZVAS_Ner_T6 > 3
H2.A - Multiregression	1129	Grafisch auffällige Hebelwerte
	1146	ZVAS_An_T10minusT6 > 2
	2158	ZVAS_Ner_T10minusT6 > 2
H2.B	1101	Grafisch auffällige Hebelwerte
	1125	Grafisch auffällige Hebelwerte
	1146	ZVAS_An_T10minusT6 > 2
Anmerkung 1: Z=z-standarisierte Variable		

8.4.5 Deskriptive Statistik der Hypothese 1 A-C (Manova) – Anhang 8

Tabelle 8.14 Deskriptive Statistik der AV-Messzeitpunkt-Differenzvariablen

	VAS An	VAS Ner	STAI X1	HR	sBP	dBP
Differenzvariable	T10-T6	T10-T6	T10-T5	T10-T7	T10-T7	T10-T7
	in mm	in mm	Gesamtwert	in bpm	in mmHg	in mmHg
Mittelwerte	29.381	29.810	20.048	0.286	9.095	6.841
Standardabweichung	26.633	28.988	11.301	6.427	8.77	6.714

*Tabelle 8.15 Deskriptive Statistik der AVs zu den einzelnen Messzeitpunkten aufgeteilt nach Geschlecht;
Angabe in Mittelwerten und Standardabweichung*

	AV	VAS	VAS	VAS	VAS	STAI	STAI	HR	HR	sBP	sBP	dBP	dBP
Geschlecht		An T6	An T10	Ner T6	Ner T10	X1 T5	X1 T10	T7	T10	T7	T10	T7	T10
		in mm	in mm	in mm	in mm	Gesamtwert	Gesamtwert	in bpm	in bpm	in mmHg	in mmHg	in mmHg	in mmHg
Männlich (M)		11.3	31.3	10.7	32.8	31.4	48.0	67.7	69.4	119.5	129.6	79.4	86.5
SD		11.2	21.8	11.5	26.9	6.0	9.1	8.8	8.8	13.9	14.6	13.9	12.6
Weiblich (M)		8.6	47.0	6.9	44.3	31.0	54.4	71.7	70.6	112.4	120.6	73.6	80.2
SD		9.7	28.1	8.7	30.6	5.5	11.6	10.7	10.0	13.9	14.1	11.4	11.3

*Tabelle 8.16 deskriptive Statistik der Messzeitpunkt-Differenzvariablen aufgeteilt nach Geschlecht;
Angabe in Mittelwerten und Standardabweichung*

	VAS An	VAS Ner	STAI X1	HR	sBP	dBP
Differenzvariablen	T10-T6	T10-T6	T10-T5	T10-T7	T10-T7	T10-T7
Geschlecht	in mm	in mm	Gesamtwert	in bpm	in mmHg	in mmHg
Männlich (M)	20.032	22.032	16.548	1.742	10.097	7.065
Standardabweichung	19.663	22.978	8.970	3.864	8.256	6.777
Weiblich (M)	38.438	37.344	23.438	-1.125	8.125	6.625
Standardabweichung	29.537	32.412	12.389	7.999	9.259	6.753

*Tabelle 8.17 deskriptive Statistik der Messzeitpunkt-Differenzvariablen aufgeteilt nach der
Behandlungsbedingung*

	VAS An	VAS Ner	STAI X1	HR	sBP	dBP
Differenzvariablen	T10-T6	T10-T6	T10-T5	T10-T7	T10-T7	T10-T7
Behandlungsbed.	in mm	in mm	Gesamtwert t	in bpm	in mmHg	in mmHg
DB Neurexan® (M)	28.939	30.788	20.242	0.545	9.000	6.939
Standardabweichung	6.215	23.162	28.173	11.867	8.265	9.223
OL Neurexan® (M)	29.867	28.733	19.833	0.000	9.200	6.733
Standardabweichung	30.398	30.304	10.844	3.572	8.389	7.329

8.4.6 Korrelationen zwischen den Prädiktorvariablen - Anhang 9

8.4.6.1 Hypothese 2.A

Tabelle 8.18 Deskriptive Statistiken

Prädiktorvariablen	Mittelwert	Standardabweichung	N
Alter	41.42	7.760	96
Geschlecht	0.50	0.503	96
Vorerfahrung Naturheilmittel	1.71	0.861	95
Vorerfahrung Neurexan®?	1.04	0.249	95
Einstellung Naturheilmittel	3.14	1.068	95
Einstellung Neurexan®	2.90	1.017	94

Tabelle 8.19 Bivariate Korrelationen der Prädiktorvariablen

Prädiktorvariablen		Alter	Geschlecht	Vorerfahrung Naturheilmittel	Vorerfahrung Neurexan	Einstellung Naturheilmittel	Einstellung Neurexan
Alter	Korr. nach Pearson	1	0.076	0.172	0.127	0.278**	0.302**
	Sig. (2-seitig)		0.464	0.096	0.221	0.006	0.003
	N	96	96	95	95	95	94
Geschlecht	Punktbiserialer Korr.	0.076	1	0.267**	0.172	0.150	0.116
	Sig. (2-seitig)	0.464		0.009	0.096	0.147	0.267
	N	96	96	95	95	95	94
Vorerfahrung Naturheilmittel	Korr. nach Pearson	0.172	0.267**	1	0.158	0.403**	0.128
	Sig. (2-seitig)	0.096	0.009		0.127	0.000	0.220
	N	95	95	95	95	95	94
Vorerfahrung Neurexan®	Korr. nach Pearson	0.127	0.172	0.158	1	0.138	0.101
	Sig. (2-seitig)	0.221	0.096	0.127		0.182	0.334
	N	95	95	95	95	95	94
Einstellung Na- turheilmittel.	Korr. nach Pearson	0.278**	0.150	0.403**	0.138	1	0.653**
	Sig. (2-seitig)	0.006	0.147	0.000	0.182		0.000
	N	95	95	95	95	95	94
Einstellung Neurexan®.	Korr. nach Pearson	0.302**	0.116	0.128	0.101	0.653**	1
	Sig. (2-seitig)	0.003	0.267	0.220	0.334	0.000	
	N	94	94	94	94	94	94

Anmerkung1: **=Signifikanzniveau < 0,05; ***=Signifikanzniveau 0,01

Anmerkung2: Korr.=Korrelation; Sig.=Signifikanz, Geschlecht wurde mit den weiteren PV punktbiserial korreliert

8.4.6.2 Hypothese 2.B

Tabelle 8.20 Deskriptive Statistiken

Prädiktorvariablen	Mittelwert	Standardabweichung	N
Alter	42.50	8.474	32
Geschlecht	0.47	0.507	32
Vorerfahrung Naturheilmittel	1.84	0.847	32
Vorerfahrung Neurexan®?	1.06	0.246	32
Einstellung Naturheilmittel	3.34	1.153	32
Einstellung Neurexan®	2.91	0.995	32

Tabelle 8.21 Bivariate Korrelationen der Prädiktorvariablen

Prädiktorvariablen		Alter	Geschlecht	Vorerfahrung Naturheilmittel	Vorerfahrung Neurexan	Einstellung Naturheilmittel	Einstellung Neurexan
Alter	Korr. nach Pearson	1	-0.041	0.205	0.186	0.421*	0.381*
	Sig. (2-seitig)		0.822	0.261	0.309	0.016	0.032
	N	32	32	32	32	32	32
Geschlecht	Punktbiseriale Korr.	-0.041	1	-0.049	0.275	-0.119	0.026
	Sig. (2-seitig)	0.822		0.789	0.128	0.517	0.888
	N	32	32	32	32	32	32
Vorerfahrung Naturheilmittel	Korr. nach Pearson	0.205	-0.049	1	0.358*	0.453**	0.212
	Sig. (2-seitig)	0.261	0.789		0.044	0.009	0.245
	N	32	32	32	32	32	32
Vorerfahrung Neurexan®	Korr. nach Pearson	0.186	0.275	0.358*	1	0.149	0.025
	Sig. (2-seitig)	0.309	0.128	0.044		0.415	0.893
	N	32	32	32	32	32	32
Einstellung Na- turheilmittel.	Korr. nach Pearson	0.421*	-0.119	0.453**	0.149	1	0.647**
	Sig. (2-seitig)	0.016	0.517	0.009	0.415		0.000
	N	32	32	32	32	32	32
Einstellung Neurexan®.	Korr. nach Pearson	0.381*	0.026	0.212	0.025	0.647**	1
	Sig. (2-seitig)	0.032	0.888	0.245	0.893	0.000	
	N	32	32	32	32	32	32

Anmerkung 1: **=Signifikanzniveau < 0,05; *=Signifikanzniveau 0,01

Anmerkung 2: Korr.=Korrelation; Sig.=Signifikanz, Geschlecht wurde mit den weiteren PV punktbiserial korreliert

8.5 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren (Auflistung in alphabetischer Reihenfolge):

Herr Dr. Jürgen Adamkiewicz	Herr Prof. Dr. Karl-Heinz Grzeschik
Herr Prof. Dr. Detlef Bartsch	Herr Prof. Dr. Michael Hertl
Frau Prof. Dr. Erika Baum	Herr Prof. Dr. Johannes Heverhagen
Herr PD Dr. Klaus Baumann	Herr Prof. Dr. Gerard Hilt
Frau Prof. Dr. Annette Becker	Herr PD Dr. Helmut Höffken
Herr Prof. Dr. Stephan Becker	Herr Prof. Dr. Rainer Hofmann
Frau Prof. Dr. Katja Becker	Herr Prof. Dr. Joachim Hoyer
Herr Prof. Dr. Siegfried Bien	Herr Prof. Dr. Walter Hundt
Herr Prof. Dr. Stefan Bohlander	Herr Dr. Andreas Jerrentrup
Herr Prof. Dr. Alexander Brehm	Herr Prof. Dr. Dr. Peter Herbert Kann
Herr Prof. Dr. Yalcin Cetin	Herr PD Dr. Clemens Kill
Herr Prof. Dr. Frank Czubayko	Herr Prof. Dr. Tilo Kircher
Herr Prof. Dr. Dr. Udo Dannlowski	Herr Prof. Dr. Klaus-Jochen Klose
Herr Prof. Dr. Dr. Jürgen Daut	Herr PD Dr. Michael Knipper
Herr Prof. Dr. Richard Dodel	Herr Prof. Dr. Arne König
Herr Prof. Dr. Norbert Donner-Banzoff	Herr Prof. Dr. Carsten Konrad
Herr PD Dr. Turgay Efe	Herr Prof. Dr. Jan Koolmann
Herr Prof. Dr. Volker Ellenrieder	Herr Prof. Dr. Johannes Kruse
Herr PD Dr. Bilal Farouk El-Zayat	Herr Prof. Dr. Roland Lill
Frau Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic	Frau Prof. Dr. Monika Löffler
Frau Prof. Dr. Cornelia Exner	Herr Prof. Dr. Michael Lohoff
Herr Prof. Dr. Volker Fendrich	Herr Prof. Dr. Rolf-Felix Maier
Frau Dr. Beate Feuser	Herr Prof. Dr. Bernhard Maisch
Herr Dr. Jens Figiel	Frau Prof. Dr. Andrea Maisner
Frau Prof. Dr. Susanne Fuchs-Winkelmann	Herr Prof. Dr. Roland Moll
Herr Dr. Josef Geks	Herr Prof. Dr. Ulrich Mueller
Herr Prof. Dr. Christian Görg	Herr Prof. Dr. Rolf Müller
Herr Prof. Dr. Thomas Gress	Herr Prof. Dr. Reiner Mutters
Herr PD Dr. Ivica Grgic	Herr Prof. Dr. Andreas Neubauer
	Herr Prof. Dr. Bernhard Neumüller

Herr Prof. Dr. Christopher Nimsky
Herr Prof. Dr. Dr. Wolfgang Herrmann
Oertel
Herr Prof. Dr. Dominik Oliver
Herr Dr. Egbert Opitz
Herr Prof. Dr. Axel Pagenstecher
Herr Prof. Dr. Timothy David Plant
Herr Prof. Dr. Harald Renz
Herr Prof. Dr. Gerd Richter
Herr Dr. Jorge Riera-Knorrenschild
Herr Prof. Dr. Manfred Riße
Herr Prof. Dr. Volker Roelcke
Herr Prof. Dr. Steffen Ruchholtz
Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer
Herr Prof. Dr. Jürgen Schäfer
Herr Prof. Dr. Stephan Schmidt
Herr Prof. Dr. Joachim Schneider

Herr Prof. Dr. Sebastian Schneider
Herr Prof. Dr. Markus Schofer
Herr PD Dr. Stephan Schulze
Herr Dr. Tim Schwarting
Frau PD Dr. Carola Seifert
Herr Prof. Dr. Jürgen Seitz
Herr Prof. Dr. Walter Sekundo
Frau Prof. Dr. Birte Steiniger
Herr PD Dr. Björn Tackenberg
Herr Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier
Herr Prof. Dr. Sebastian Vogt
Herr Prof. Dr. Uwe Wagner
Herr Prof. Dr. Eberhard Weihe
Herr Prof. Dr. Jochen Alfred Werner
Herr PD Dr. Rainer Westermann
Herr Dr. Christian Wrocklage
Herr Prof. Dr. Hinnerk Wulf

8.6 Danksagung

Diese Forschungsarbeit im Bereich der Allgemeinmedizin und klinischen Psychologie ist nicht das Werk eines Einzelnen, sondern vielmehr das Produkt einer funktionierenden, gemeinschaftlichen Arbeit verschiedener Menschen über einige Jahre hinweg. Ohne die Geduld, den Zuspruch und die Unterstützung mehrerer Menschen, wäre diese Arbeit nicht entstanden. Ich möchte ihnen daher an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Zuerst möchte ich meiner Betreuerin Frau Dr. rer. nat. Bettina Doering danken. Frau Doering hat mich nahezu über den kompletten Prozess dieser Forschungsarbeit eng begleitet. Die äußerst kompetente und herzliche Unterstützung reichte von der Hilfe bei der Erstellung des Promotionsantrags, über die Vorbereitung und Ausarbeitung der Studienabläufe, die praktische Ausführung der Datenerhebung, das erschließen wissenschaftlicher Quellen, sowie statistische Herangehensweisen und formale Darstellungen der schriftlichen Umsetzung. Stets war kurzfristig Kommunikation möglich und auch längere Durststrecken meinerseits wurden immer toleriert. Mit Hilfe dieser professionellen Beratung konnte ich wissenschaftliches Arbeiten erlernen, die Komplexität der wissenschaftlichen Forschung erfassen und auch Schwierigkeiten und Grenzen erkennen.

Da die Placebo-Forschung in Marburg nicht im Fokus der medizinischen, sondern der psychologischen Forschung liegt, gilt mein Dank auch Herrn Prof. Dr. Winfried Rief und Frau Prof. Dr. Annette Becker. Herr Rief hat es mir als Leiter des Instituts für klinische Psychologie und Psychotherapie und der Psychotherapie-Ambulanz Marburg ermöglicht im Bereich der Placebo-Forschung medizinisch zu promovieren, hat für mich den Kontakt zur allgemein-medizinischen Klinik hergestellt, mich an diesem großen Forschungsprojekt mitarbeiten lassen und mir bei der Auswahl eines geeigneten Promotionsthemas geholfen. Für ihre Geduld, ihre harmonische Art und ihre Professionalität bin ich ihnen sehr dankbar. Auch Frau Becker gehört mein Dank, da sie als Schirmherrin meine Arbeit von der medizinischen Seite her betreut hat und mir über die Klinik für Allgemeinmedizin eine wissenschaftliche Ausbildung hat zukommen lassen.

Weiterhin gebührt mein Dank meinen damaligen StudienmitarbeiterInnen Frau Julia Bielefeld, Herrn Dipl.-Psych. Sebastian Henze und im besonderen Maße Frau Dipl.-Psych. Daniela Gorke, die die Datenerhebung mit viel Engagement und Leidenschaft enorm bereichert haben.

Frau Prof. Dr. Erika Baum möchte ich für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik für Allgemeinmedizin der Philipps-Universität Marburg danken.

Weiterhin möchte ich Herrn Felix Grehm und dem Torben für Unterstützung bei der statistischen Analyse danken. Auch möchte ich meiner Mutter Irmhild Weber-Granseyer und meiner Schwester Nele Granseyer für die sprachliche Korrektur dieser Arbeit danken.

Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern Rolf Granseyer und Irmhild Weber-Granseyer, meinem Sohn Rasul Granseyer Tascón und meiner Lebensgefährtin Marisa Siemon für ihre Geduld, Motivation und emotionale Unterstützung während des Promotionsprozesses.